

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neurotop Retard 300, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Neurotop Retard 600, 600 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki Neurotop Retard 300 zawiera 300 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).
Jedna tabletki Neurotop Retard 600 zawiera 600 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Neurotop Retard 300: tabletki białe, płaskie ze ściętymi krawędziami, z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Neurotop Retard 600: tabletki białe, podłużne, z rowkiem dzielącym po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Padaczka

- napady częściowe złożone lub proste
- napady uogólnione toniczno-kloniczne; mieszane postacie napadów

Zespoły maniakalne oraz zapobieganie zaburzeniom maniakalno-depresyjnym (dwubiegunowym).

Alkoholowy zespół abstynencyjny.

Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Neuropatia cukrzycowa.

Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach z utratą świadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Terapia przeciwdrgawkowa

Przy wprowadzaniu karbamazepiny wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawek poprzednio podawanych leków przeciwdrgawkowych.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat:

Zazwyczaj terapię rozpoczyna się od dawki 150 mg 2 razy na dobę, następnie dawkę powoli zwiększa się do osiągnięcia indywidualnej dawki optymalnej. Zalecane jest zwiększanie dawki wieczornej. Dawka podtrzymująca wynosi 600 mg na dobę. Jeżeli lek jest podawany raz dziennie, należy przyjmować go wieczorem. W indywidualnych przypadkach u pacjentów dorosłych może być wskazane zastosowanie dawki do 2000 mg na dobę.

Dzieci w wieku pomiędzy 1 a 5 lat:

150 mg dwa razy na dobę (rano i wieczorem)

Dzieci od 6. roku życia do 10 lat:

15 mg do 20 mg na kg masy ciała na dobę: 150 mg lub 300 mg dwa razy na dobę (rano i wieczorem)

Zespoły maniakalne oraz zapobieganie zaburzeniom maniakalno-depresyjnym (dwubiegunowym)

Zazwyczaj podaje się od 300 mg do 1500 mg na dobę. Najczęściej zaleca się 600 mg karbamazepiny na dobę w dwóch dawkach.

Przy leczeniu ostrego stanu manii dawkę należy zwiększać w szybkim tempie, natomiast w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej dawkę należy zwiększać stopniowo, aby zapewnić optymalną tolerancję.

Neuralgia nerwu trójdzielnego

Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od dawki 300 mg raz na dobę, a następnie powoli zwiększa się dawkę do ustąpienia bólu. Później należy ustalić minimalną skuteczną dawkę, stopniowo zmniejszając dawkę terapeutyczną. Zazwyczaj dawka dobową wynosi 600 mg.

Neuropatia cukrzycowa

Średnia dawka podtrzymująca wynosi 600 mg, podawane albo w dawce pojedynczej, albo w dwóch dawkach po 300 mg (rano i wieczorem).

Alkoholowy zespół abstynencyjny

Zazwyczaj dawka dobową wynosi 600 mg. W ostrych przypadkach można podać 1200 mg na dobę w ciągu kilku pierwszych dni leczenia.

Dawkowanie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z szybkością przesączania kłębkowego poniżej 10 ml/min i u pacjentów wymagających dializy należy podawać 75% zwykłej dawki.

Pacjenci pochodzenia chińskiego (z grupy etnicznej Han) i tajskiego

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

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając płynem, podczas lub po posiłkach.

Tabletki można dzielić bez utraty właściwości przedłużonego uwalniania. Tabletki można rozpuszczać w różnych płynach (1 szklanka wody, herbaty, mleka lub soku owocowego - oprócz soku grejpfrutowego; patrz 5.2). Roztwór należy wypić natychmiast po przygotowaniu.

4.3. Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na karbamazepinę lub leki o podobnej budowie chemicznej (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym, stwierdzonymi w wywiadzie, zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub porfirią wątrobową (np. ostra porfiria przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna)

- Równoczesne stosowanie karbamazepiny z inhibitorami MAO jest niewskazane (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji)
- Dzieci w wieku poniżej 1 roku
- Dzieci poniżej 6 lat, dla mocy 600 mg

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym

Karbamazepina podana kobiecie w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Narażenie na działanie karbamazepiny w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko poważnych wad wrodzonych i innych niepożądanych oddziaływań na rozwój (patrz punkt 4.6).

Karbamazepiny nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uznane zostanie, że korzyści przeważają nad ryzykiem.

Jeśli pacjentka w wieku rozrodczym przyjmuje w czasie ciąży karbamazepinę, należy ją w pełni poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.

Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymatyczną karbamazepina może powodować nieskuteczność antykoncepcji hormonalnej, dlatego pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących stosowania innych skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Jeśli pacjentka w wieku rozrodczym planuje zajść w ciążę, należy jej doradzić o konieczności skonsultowania się z lekarzem w celu omówienia zmiany leczenia na inne przed poczęciem dziecka i zanim przerwie stosowanie antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Jeśli przyjmująca karbamazepinę pacjentka w wieku rozrodczym zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że zaszła w ciążę, należy jej doradzić o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem.

W czasie stosowania karbamazepiny stwierdzano przypadki agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej; jednak z powodu bardzo niewielkiej częstości występowania trudno jednoznacznie ocenić ryzyko związane ze stosowaniem karbamazepiny. Ryzyko wystąpienia agranulocytozy w nieleczonej populacji oceniono na 4,7 osoby na milion w ciągu roku, a niedokrwistości aplastycznej na 2,0 osoby na milion w ciągu roku.

Zmniejszenie liczby płytek krwi lub białych krwinek w wyniku stosowania karbamazepiny występuje, odpowiednio, sporadycznie lub często. Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem karbamazepiny, w celu oznaczenia wartości początkowej, należy wykonać badanie krwi, łącznie z liczbą płytek krwi i retikulocytów, oraz oznaczenie stężenia żelaza w surowicy. Powyższe badania należy okresowo powtarzać.

Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o wczesnych oznakach i objawach wskazujących na możliwość występowania zaburzeń hematologicznych oraz reakcji dermatologicznych i odczynów wątrobowych. Pacjentów należy ostrzec, że jeżeli pojawią się objawy takie jak gorączka, ból gardła, wysypka, owrzodzenie jamy ustnej, łatwe pojawianie się siniaków, wybroczyny lub plamica, należy niezwłocznie porozumieć się z lekarzem.

Jeśli podczas leczenia liczba białych krwinek lub liczba płytek krwi zmniejszy się, należy dokładnie obserwować pacjenta oraz monitorować parametry morfologiczne krwi. Leczenie należy przerwać, jeśli u

pacjenta rozwinię się leukopenia z towarzyszącymi objawami klinicznymi, jak gorączka lub ból gardła. Leczenie należy przerwać również w przypadku jakichkolwiek objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy przeprowadzać testy wątrobowe, szczególnie u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby oraz u osób w podeszłym wieku. Należy natychmiast przerwać leczenie w razie zaburzenia czynności wątroby lub ostrej choroby wątroby.

Wyniki niektórych testów wątrobowych u pacjentów przyjmujących karbamazepinę mogą być uznane za nieprawidłowe. Szczególnie dotyczy to transferazy gamma glutaminowej. Jest to prawdopodobnie związane z indukowaniem enzymu wątrobowego. Indukcja enzymu może powodować również niewielkie podwyższenie fosfatazy zasadowej. Takie wzmocnienie siły metabolizmu nie jest wskazaniem do odstawienia karbamazepiny.

Ostre reakcje wątrobowe na karbamazepinę występują bardzo rzadko. Rozwijające się oznaki i objawy zaburzenia czynności wątroby lub czynnej choroby wątroby należy natychmiast ocenić, a karbamazepinę odstawić do czasu uzyskania wyników badań.

Łagodne reakcje skórne, np. pojedyncze wykwity plamkowe lub grudkowo-plamkowe mają zwykle charakter przejściowy i nie stanowią zagrożenia. Najczęściej ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni leczenia, albo po zmniejszeniu dawki karbamazepiny. Jednak pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską i jeśli objawy się pogorszą, karbamazepinę należy odstawić.

Jeśli występują objawy wskazujące na ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella (martwica toksyczno-rozplywna naskórka), należy natychmiast odstawić karbamazepinę.

Reakcje skórne

Podczas leczenia karbamazepiną zgłaszano ciężkie a niekiedy śmiertelne przypadki reakcji skórnych, w tym toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN –*Toxic Epidermal Necrolysis*) oraz zespołu Stevensa-Johnsona. Jak się szacuje, w krajach zamieszkiwanych głównie przez ludność rasy kaukaskiej działania te występują u 1 do 6 na 10 000 nowych pacjentów otrzymujących karbamazepinę, ale w niektórych krajach azjatyckich ryzyko ocenia się na około 10 razy większe.

Coraz więcej dowodów wskazuje na rolę różnych alleli *HLA* w podatności na niepożądane reakcje ze strony układu immunologicznego (patrz punkt 4.2).

Allel *HLA-B*1502* – u pacjentów w populacji chińskiej, tajskiej oraz innych azjatyckich

Wykazano, że u osób pochodzenia chińskiego (z grupy etnicznej Han) i tajskiego leczonych karbamazepiną, występowanie allelu *HLA-B*1502* jest silnie powiązane z ryzykiem rozwinięcia się ciężkich, niepożądanych reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS). Allel *HLA-B*1502* występuje u około 10% przedstawicieli populacji chińskiej Han oraz tajskiej. Jeśli jest to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną należy takich pacjentów przebadać pod kątem nosicielstwa allelu (patrz punkt 4.2). Jeśli wynik testu będzie dodatni, leczenie karbamazepiną można zastosować jedynie, gdy nie ma innych możliwości terapii. U pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność allelu *HLA-B*1502* ryzyko SJS jest niskie, ale reakcja może jednak wystąpić.

Niektóre dane wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich stanów TEN i (lub) SJS związanych ze stosowaniem karbamazepiny u pacjentów z pozostałych azjatyckich populacji. Ze względu na powszechne występowanie u nich tego allelu (powyżej 15% na Filipinach i w Malesji), należy rozważyć przeprowadzenie testów genetycznych na obecność allelu *HLA-B*1502* u pacjentów z zagrożonych populacji.

Częstość występowania allelu *HLA-B*1502* jest nieistotna u osób np. pochodzenia europejskiego, afrykańskiego, hiszpańskiego, japońskiego oraz koreańskiego (<1%).

Allel *HLA-A*3101* - w populacji osób pochodzenia europejskiego oraz u Japończyków

Niektóre dane wskazują na związek między występowaniem allelu *HLA-A*3101* u osób pochodzenia europejskiego lub Japończyków i zwiększonym ryzykiem niepożądanych reakcji skórnych wywołanych

przez karbamazepinę, w tym SJS, TEN, osutki poplekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS – *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) lub mniej uciążliwej – ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP – *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) oraz wysypki grudkowo-plamistej (patrz punkt 4.8).

Częstość występowania allelu *HLA-A*3101* różni się znacznie między poszczególnymi grupami etnicznymi. W populacji Europejczyków wynosi od 2 do 5%, a u Japończyków około 10%.

Obecność allelu *HLA-A*3101* może u osób pochodzenia europejskiego zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych (głównie łżejszych) z 5% w ogólnej populacji do 26%, podczas gdy brak tego allelu może zmniejszyć ryzyko z 5% do 3,8%.

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać przeprowadzanie badań przesiewowych na obecność allelu *HLA-A*3101* przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną.

U pacjentów pochodzenia europejskiego lub japońskiego u których stwierdzono obecność allelu *HLA-A*3101*, można rozważyć zastosowanie karbamazepiny, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko.

Karbamazepina może wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym nadwrażliwości wielonarządowej, która może dotyczyć skóry, układu krwiotwórczego i chłonnego lub innych organów.

Jeśli pojawią się oznaki reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast odstawić karbamazepinę.

Pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na karbamazepinę należy poinformować, że w 25 do 30% przypadków występuje również reakcja nadwrażliwości na oksykarmazepinę.

Może występować nadwrażliwość krzyżowa pomiędzy karbamazepiną i fenytoiną.

Karbamazepinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami mieszanymi z utratą świadomości, zarówno typowymi jak i nietypowymi. W takich przypadkach karbamazepina może nasilić napady. W razie nasilenia napadów, karbamazepinę należy odstawić.

W czasie zmiany ze stosowania postaci doustnej na czopki może wystąpić zwiększenie częstości występowania napadów.

Nagle odstawienie karbamazepiny może spowodować zwiększenie liczby napadów.

Jeśli nagle przerwano leczenie karbamazepiną, należy podać inny odpowiedni lek przeciwpadaczkowy (jak np. diazepam w podaniu doodbytniczym, fenytoina).

Karbamazepina i produkty lecznicze zawierające estrogen i (lub) progesteron

Z powodu indukcji enzymu wątrobowego, karbamazepina może prowadzić do niepowodzenia terapeutycznego podczas stosowania produktów leczniczych zawierających estrogen i (lub) progesteron. Może to powodować zmniejszenie skuteczności antykoncepcji, krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie miesiączkowe.

Pacjentki stosujące doustną antykoncepcję hormonalną powinny przyjmować nie mniej niż 50 mikrogramów estrogenu lub stosować dodatkowo inne metody antykoncepcji.

Chociaż korelacje między dawkowaniem karbamazepiny i stężeniem w osoczu oraz między stężeniem w osoczu i skutecznością lub tolerancją są raczej nieistotne, monitorowanie stężenia w osoczu może być przydatne w następujących przypadkach: znaczne zwiększenie częstości napadów (sprawdzenie, czy pacjent przestrzega zaleceń); podczas ciąży; podczas stosowania u dzieci i młodzieży; w razie podejrzenia zaburzenia wchłaniania; podejrzenia toksyczności, jeśli stosowany jest więcej niż jeden lek.

Ostrzeżenia

U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą serca, wątroby lub nerek, niepożądanymi reakcjami hematologicznymi na inne leki oraz przerwana terapią karbamazepiną, karbamazepina może być

stosowana po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka i pod warunkiem dokładnego monitorowania chorego.

Zaleca się wstępne (przed rozpoczęciem leczenia) oraz okresowe (w trakcie leczenia) wykonywanie badań moczu i określenie azotu mocznikowego krwi.

Karbamazepina wykazuje słabe działanie przeciwoholinergiczne i dlatego pacjenci z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia.

Należy brać pod uwagę, że karbamazepina może uczynniać utajnione psychozy oraz powodować wystąpienie stanu splątania i pobudzenia u pacjentów w podeszłym wieku.

Myśli i zachowania samobójcze

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

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

Podczas leczenia należy unikać alkoholu.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na indukowanie enzymów wątrobowych, działanie takich leków jak doustne antykoagulanty (pochodne kumaryny), chinidyna, hormonalne środki antykoncepcyjne lub antybiotyki (np. doksycyklina) może być osłabione.

Środki, które mogą powodować zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu:

Metabolizm karbamazepiny może być hamowany w wyniku równoczesnego podawania erytromycyny, troleandomycyny, izoniazydu, antagonistów wapnia (np. werapamilu, diltiazemu), dekstropropoksyfenu i wiloksazyny, co prowadzi do zwiększonego stężenia karbamazepiny w osoczu.

Podwyższenie stężenia karbamazepiny w osoczu można również stwierdzić przy równoczesnym podawaniu cymetydyny.

Środki, które mogą powodować zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu 10,11-epitlenku karbamazepiny w osoczu:

Ze względu na to, że podwyższone stężenie 10,11-epitlenku karbamazepiny może powodować działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność, ataksję, podwójne widzenie), należy odpowiednio dostosować dawkę karbamazepiny i (lub) monitorować stężenia w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z substancjami wymienionymi poniżej:

Leki przeciwpadaczkowe: progabid, kwas walproinowy, walnoktamid, walpromid, fenytoina, prymidon, brywaracetam.

Leczenie skojarzone wymagające szczególnej uwagi

Jednoczesne podawanie z litem może prowadzić do odwracalnych reakcji neurotoksycznych.

Powinny upłynąć przynajmniej 2 tygodnie od zakończenia terapii inhibitorami MAO do rozpoczęcia leczenia karbamazepiną.

Sok grejpfrutowy istotnie zwiększa biodostępność karbamazepiny, dlatego należy unikać go w trakcie leczenia karbamazepiną (patrz 5.2).

W badaniach mogą być zmienione parametry czynności tarczycy.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w ujęciu ogólnym

Każdej pacjentce w wieku rozrodczym, stosującej leczenie przeciwpadaczkowe, zwłaszcza jeśli planuje ona zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady medycznej dotyczącej ryzyka dla płodu spowodowanego zarówno napadami padaczkowymi, jak i lekami przeciwpadaczkowymi. Należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych (AED, ang. antiepileptic drug), ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Monoterapia jest preferowana w leczeniu padaczki w ciąży, gdy tylko jest to możliwe, ponieważ terapia z użyciem wielu AED może wiązać się z większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych niż monoterapia, w zależności od zastosowanych AED.

Ryzyko związane z karbamazepiną

Karbamazepina przenika przez łożysko u ludzi. Narażenie na działanie karbamazepiny w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wad wrodzonych i innych niepożądanych oddziaływań na rozwój. U ludzi narażenie na działanie karbamazepiny w okresie ciąży wiąże się z 2–3-krotnie większą częstością występowania poważnych wad rozwojowych niż w populacji ogólnej, w której częstość ta wynosi 2–3%. Wady rozwojowe, takie jak wady cewy nerwowej (rozszerzenie kręgosłupa), wady twarzoczaszki, takie jak rozszerzenie wargi lub podniebienia, wady układu krążenia, spodziectwo, hipoplazja palców oraz inne nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu, występowały u potomstwa kobiet, które stosowały karbamazepinę w okresie ciąży. Zaleca się prowadzenie specjalistycznego nadzoru przedporodowego, dotyczącego tych wad rozwojowych. Występowanie zaburzeń neurorozwojowych notowano u dzieci matek chorych na padaczkę, które w okresie ciąży stosowały karbamazepinę w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi AED. Badania dotyczące ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie karbamazepiny w okresie ciąży są sprzeczne, ale ryzyka tego nie można wykluczyć.

Karbamazepiny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uznane zostanie, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentkę należy w pełni poinformować o ryzyku związanym z przyjmowaniem karbamazepiny w okresie ciąży oraz powinna ona w pełni zrozumieć to ryzyko.

Dowody świadczą o tym, że ryzyko wad rozwojowych po zastosowaniu karbamazepiny może zależeć od dawki. Jeśli na podstawie dokładnej oceny ryzyka i korzyści nie można wybrać odpowiedniej alternatywnej metody leczenia i kontynuuje się leczenie karbamazepiną, należy stosować monoterapię oraz podawać najmniejszą skuteczną dawkę karbamazepiny; zaleca się kontrolowanie stężenia leku w osoczu. Stężenie w osoczu można utrzymywać w dolnej części zakresu terapeutycznego wynoszącego od 4 do 12 mikrogramów na ml, pod warunkiem, że napady utrzymują się pod kontrolą.

Stwierdzono, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, zmniejszają stężenie folianów w surowicy. Niedobór ten może przyczyniać się do zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych u potomstwa leczonych kobiet chorych na padaczkę. Przed zajściem w ciążę i w jej trakcie zaleca się podawanie kwasu foliowego. W celu zapobiegania zaburzeniom krwawienia u potomstwa zaleca się również, aby matce w ciągu ostatnich tygodni ciąży, a także noworodkowi podawać witaminę K1.

Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerwaniem stosowania antykoncepcji zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne. Jeśli kobieta

zajdzie w ciążę przyjmując karbamazepinę, należy skierować ją do specjalisty, który oceni leczenie karbamazepiną i rozważy inne możliwości leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Karbamazepiny nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uznane zostanie, że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli pacjentka przyjmuje karbamazepinę w okresie ciąży, należy w pełni poinformować ją o ryzyku możliwego szkodliwego działania na płód i powinna ona w pełni zrozumieć to ryzyko, a zatem znaczenie planowania ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymatyczną karbamazepina może powodować nieskuteczność antykoncepcji hormonalnej (patrz punkt 4.5), dlatego pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących stosowania innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (np. wkładkę wewnątrzmaciczną) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. W każdym przypadku przy wyborze metody antykoncepcji należy ocenić indywidualne okoliczności, włączając do dyskusji pacjenta.

Karmienie piersią

Karbamazepina przenika do krwi płodu oraz do mleka kobiecego. W celu powolnego wycofywania karbamazepiny z organizmu noworodka, karmienie piersią należy ograniczać stopniowo. Karbamazepina przenikająca do mleka kobiety karmiącej piersią może powodować u noworodka trudności ze ssaniem, ze względu na działanie uspokajające na ośrodkowy układ nerwowy.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność pacjenta do reagowania może być osłabiona przez stan chorobowy powodujący drgawki i działania niepożądane karbamazepiny, w tym zawroty głowy, senność, ataksję, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji i niewyraźne widzenie, zwłaszcza we wczesnym okresie leczenia lub w związku z modyfikacją dawki, przy większych dawkach lub w połączeniu ze spożyciem alkoholu. Dlatego pacjenci powinni zachować należytą ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

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

Działania niepożądane związane z wielkością dawki zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni samoistnie lub po przejściowym zmniejszeniu dawki. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą być następstwem niewielkiego przedawkowania albo znacznych zmian stężenia w osoczu. W takim przypadku zaleca się monitorowanie stężenia w osoczu i podzielenie dawki dobowej na mniejsze dawki (np. 3-4).

Częstość występowania działań niepożądanych podzielono według następujących kategorii:

bardzo często	$\geq 1/10$;
często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$;
niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$;
rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$;
bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$;

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Leukopenia
Często	Małopłytkowość, eozynofilia
Rzadko	Leukocytoza, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedobór kwasu foliowego
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, niedokrwistość plastyczna, pancytopenia, czysta aplazja czerwonych krwinek, retykulocytoza, niedokrwistość hemolityczna.
Zaburzenia układu odpornościowego	
Rzadko	Reakcja opóźnionej nadwrażliwości wielonarządowej z gorączką, wysypką, zapaleniem naczyń, uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, chłoniakiem, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony oraz nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby. Działania niepożądane mogą również dotyczyć innych narządów (np. wątroby, płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy).
Bardzo rzadko	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych z drgawkami klonicznymi mięśni, eozynofilia obwodowa; reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczyń ruchomych.
Zaburzenia endokrynologiczne i metabolizmu	
Często	Obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszona osmolarność osocza w następstwie działania przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego (ADH), w rzadkich przypadkach prowadzące do zatrucia wodnego z towarzyszącymi mu: śpiączką, wymiotami, bólami głowy, splątaniem i zaburzeniami neurologicznymi.
Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia prolaktyny z ginekomastią i mlekotokiem lub bez tych objawów, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych tarczycy: zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (FT4, T4, T3) i zwiększenie stężenia TSH, zazwyczaj bez objawów klinicznych, zaburzenia metabolizmu kostnego (zmniejszenie stężenia wapnia i 25-OH-cholekalcyfenu w osoczu) prowadzące do osteomalacji; zwiększenie stężenia cholesterolu, włącznie ze stężeniem HDL-cholesterolu i triglicerydów.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Ostra porfiria przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna
Częstość nieznana	Hiperamonemia
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Omamy (wzrokowe i słuchowe), depresja, anoreksja, niepokój, zachowania agresywne, pobudzenie, stan splątania.
Bardzo rzadko	Aktywacja psychozy

	Istnieją doniesienia o przypadkach myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia przeciwpadaczkowego lub niedługo po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, ataksja, senność, zmęczenie
Często	Ból głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. nieostre widzenie)
Niezbyt często	Nieprawidłowe ruchy mimowolne (np. drżenia mięśniowe, drżenia grubofaliste, dystonia, tiki), oczopląs
Rzadko	Dyskineza mięśni mimicznych twarzy, zaburzenia okoruchowe, zaburzenia mowy (np. dyzartria, niewyraźne mówienie), choreoatetoz, zapalenie nerwów obwodowych, parestezja, osłabienie mięśni, niedowład.
Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku, złośliwy zespół neuroleptyczny.
Zaburzenia oka	
Bardzo rzadko	Zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego
Zaburzenia ucha	
Bardzo rzadko	Zaburzenia słuchu np. szum uszny, przeculica słuchowa, niedosłuch, zmiana odczuwania wysokości tonów.
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, niedociśnienie lub nadciśnienie
Bardzo rzadko	Bradykardia, zaburzenia rytmu, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zapaść krążeniowa, zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego, nasilenie objawów choroby wieńcowej, zakrzepowe zapalenie żył, choroby zakrzepowo-zatorowe (np. płuc).
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość płucna charakteryzująca się gorączką, dusznością, naciekami lub zapaleniem płuc.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Bardzo często	Nudności, wymioty
Często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej,
Niezbyt często	Biegunka, zaparcie
Rzadko	Ból brzucha
Bardzo rzadko	Zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (spowodowane indukcją enzymów wątrobowych), zazwyczaj bez znaczenia klinicznego
Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Rzadko	Cholestatyczne, miąższowe (hepatocytarne) zapalenie wątroby lub mieszane postaci zapalenia wątroby, żółtaczk
Bardzo rzadko	Ziarniniakowate zapalenia wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, która może być znacznie nasiloną
Niezbyt często	Złuszczające zapalenie skóry i erythrodermia
Rzadko	Liszaj rumieniowaty układowy, świąd
Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło, rumień guzowaty i wielopostaciowy, zmiany pigmentacji skóry, plamica, trądzik, nadmierne pocenie się, utrata włosów. Obserwowano też nadmierne owłosienie, ale związek przyczynowy jest niejasny.
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości	
Bardzo rzadko	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwiomocz, skąpomocz, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego/azotemia), częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zaburzenia seksualne/impotencja.
Zaburzenia układu rozrodczego	
Bardzo rzadko	Zaburzenia spermatogenezy (zmniejszona liczba i ruchliwość plemników)

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz o złamaniach u pacjentów stosujących karbamazepinę w długoterminowej terapii. Mechanizm działania karbamazepiny wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

Coraz więcej dowodów wskazuje na związek między markerami genetycznymi, a występowaniem niepożądanych reakcji skórnych takich jak SJS, TEN, DRESS, AGEP oraz wysypką grudkowo-plamistą. U pacjentów pochodzenia japońskiego oraz europejskiego, odnotowano takie reakcje po zastosowaniu karbamazepiny u nosicieli allelu *HLA-A*3101*. Innym markerem, który wykazuje silny związek z wystąpieniem SJS oraz TEN, jest allel *HLA-B*1502* u osób pochodzenia chińskiego (grupa etniczna Han), tajskiego oraz z innych krajów azjatyckich (patrz punkty 4.2 i 4.4 w celu dalszych informacji).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania dotyczą ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego oraz układu oddechowego.

Ośrodkowy układ nerwowy: zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego; dezorientacja, senność, pobudzenie, omamy, śpiączka; zaburzenia widzenia, zaburzenia mowy, oczopląs, ataksja, dyskineza, początkowo wzmożenie odruchów, następnie ich osłabienie; drgawki, zaburzenia psychomotoryczne, drgawki kloniczne mięśni, hipotermia, rozszerzenie źrenic.

Układ oddechowy: zaburzenia oddychania, obrzęk płuc.

Układ sercowo-naczyniowy: tachykardia, niedociśnienie, niekiedy nadciśnienie, zaburzenia przewodnictwa z poszerzeniem zespołu QRS; omdlenie związane z zatrzymaniem akcji serca.

Układ pokarmowy: wymioty, opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszenie perystaltyki jelit.

Czynność nerek: zatrzymanie moczu, skąpomocz lub bezmocz; zatrzymanie płynów, zatrucie wodne spowodowane działaniem karbamazepiny zbliżonym do działania hormonu ADH.

Badania laboratoryjne: hiponatremia, prawdopodobna kwasica metaboliczna, prawdopodobna hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej w mięśniach.

Leczenie

Nie istnieje swoiste antidotum.

Początkowe leczenie zależy od stanu klinicznego pacjenta, który powinien być hospitalizowany. Należy zmierzyć stężenie karbamazepiny w osoczu w celu potwierdzenia zatrucia i oceny zakresu przedawkowania.

Opróżnienie żołądka, płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego. Opóźnienie usunięcia treści żołądkowej może spowodować wchłonięcie znacznej dawki i w następstwie doprowadzić do nawrotu zatrucia w okresie powracania do zdrowia. Podtrzymywanie podstawowych czynności życiowych w oddziale intensywnej opieki medycznej ze stałym monitorowaniem czynności serca i starannym wyrównywaniem zaburzeń elektrolitowych.

Zalecenia szczególne

Niedociśnienie: podać dopaminę lub dobutaminę we wstrzyknięciu dożylnym.

Zaburzenia rytmu serca: postępowanie indywidualne, zależne od typu zaburzeń.

Drgawki: podać benzodiazepinę (np. diazepam) lub inny lek przeciwpadaczkowy, np. fenobarbital (z zachowaniem ostrożności ze względu na już istniejące zaburzenia oddychania) lub paraldehyd.

Hiponatremia (zatrucie wodne): ograniczyć płyny, podawać powoli z zachowaniem środków ostrożności, 0,9% roztwór NaCl we wlewie dożylnym. Metody te mogą być użyteczne w zapobieganiu uszkodzeniu mózgu.

Zalecana jest hemoperfuzja przez kolumny z aktywnym węglem. Istnieją doniesienia o braku skuteczności wymuszonej diurezy, hemodializy i dializy otrzewnowej.

W związku z opóźnionym wchłanianiem można spodziewać się nawrotu i nasilenia objawów 2 i 3 dnia po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe

Kod ATC: N03AF01

Karbamazepina ma głównie działanie przeciwdrgawkowe. Ponadto wykazuje pewne właściwości przeciwocholinergiczne, uspokajające i przeciwdepresyjne, jak również działanie antydiuretyczne w wyniku działania na OUN.

Oprócz wysokiej skuteczności w różnych rodzajach padaczki, karbamazepina ma także pozytywny wpływ na towarzyszące zmiany psychiczne (podwyższenie nastroju).

Karbamazepina jest lekiem pierwszego wyboru w neuralgii nerwu trójdzielnego. Objawy abstynencji związane z odstawieniem alkoholu poprawiają się gwałtownie po podaniu karbamazepiny.

Metaanaliza badań kontrolnych randomizowanych placebo obejmujących 11 leków przeciwdrgawkowych (razem 199 prób z udziałem 27 863 pacjentów w grupie produktów leczniczych i 16 029 pacjentów w grupie placebo) stosowanych w leczeniu padaczki, zaburzeń psychicznych (włączając zaburzenia dwubiegunowe, schizofrenię i zaburzenia lękowe) lub innych zaburzeń (ból neuropatyczny) wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem (myśli i zachowania samobójcze) u pacjentów otrzymujących leki przeciwdrgawkowe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Zdarzenia te rozkładały się przypadkowo na wszystkie stosowane leki przeciwdrgawkowe i występowały między 2 a 24 tygodniem leczenia. Ryzyko wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u pacjentów stosujących produkty przeciwdrgawkowe oszacowano na 0,43%, prawie dwa razy większe niż w grupie placebo – 0,24%, co odpowiada 2 dodatkowym przypadkom na 1000 pacjentów w grupie produktów przeciwdrgawkowych w porównaniu z grupą placebo.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Karbamazepina ma stosunkowo długi okres półtrwania (25-65 godzin) po podaniu jednej dawki; jednakże wydalanie jest znacząco szybsze (12-17 godzin) po podaniu wielokrotnym w wyniku auto-indukcji metabolizmu. Dzięki przedłużonemu uwalnianiu, można uzyskać wyrównany poziom leku w osoczu przy zaledwie dwukrotnym podaniu na dobę.

Karbamazepina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki.

Spożywanie pokarmu nie ma wpływu na efekt przedłużonego uwalniania. Jeżeli jest to pożądane, tabletki Neurotop Retard można rozpuszczać w płynach (woda, herbata, sok pomarańczowy, mleko) bez utraty właściwości przedłużonego uwalniania.

Sok grejpfrutowy istotnie zwiększa biodostępność karbamazepiny, gdyż hamuje działanie enzymów CYP-450-III A4 w ścianie jelit i w wątrobie (patrz 4.5).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tak jak w przypadku innych substancji indukujących działanie enzymów wątrobowych, stwierdzono częstsze występowanie wątrobiaków i łagodnych gruczolaków jąder u szczurów, którym podawano karbamazepinę w dawce do 250 mg/kg masy ciała na dobę przez 2 lata. Znaczenie tego dla człowieka nie jest znane. Testy mutagenności przeprowadzone dla karbamazepiny i niektórych jej metabolitów były ujemne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Talk

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady, należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schloßplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Neurotop Retard 300 - pozwolenie nr R/2445

Neurotop Retard 600 - pozwolenie nr R/2446

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.09.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.08.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.03.2023