

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Finlepsin 200 retard, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Finlepsin 400 retard, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki Finlepsin 200 retard o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Każda tabletki Finlepsin 400 retard o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe do żółtawych, okrągłe, płaskie, tabletki w kształcie liścia koniczyny ze ściętymi brzegami i przecinającymi się na krzyż liniami dzielącymi po obu stronach, o gładkiej powierzchni, nieuszkodzonych brzegach i jednolitym wyglądem.

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 postaci napadów.

Finlepsin retard można stosować zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.

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

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

UWAGA:

W przypadku zmiany z postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki o przedłużonym uwalnianiu, Finlepsin retard, należy się upewnić, że odpowiednie stężenia karbamazepiny są uzyskiwane w osoczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Padaczka

Jeśli to możliwe, produkt leczniczy Finlepsin retard należy stosować w monoterapii.

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

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

Dorośli

Padaczka - dawkowanie

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

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

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

Alkoholowy zespół abstynencyjny - dawkowanie

Przeciętne dawkowanie: 200 mg 3 razy na dobę. W ciężkich przypadkach dawka może być zwiększona w okresie pierwszych kilku dni (np. do 400 mg 3 razy na dobę). W początkowym okresie leczenia, gdy dochodzi do nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego, karbamazepinę należy podawać w skojarzeniu z lekami uspokajająco-nasennymi (np. klometiazol, chlordiazepoksyd). Po ustąpieniu ostrej fazy, leczenie należy kontynuować produktem leczniczym Finlepsin retard stosowanym w monoterapii.

Nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu językowo-gardłowego - dawkowanie

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek/ Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Padaczka- dawkowanie

U dzieci w wieku powyżej 6 lat leczenie karbamazepiną można rozpocząć od 100 mg na dobę zwiększając dawkę o 100 mg w odstępach tygodniowych.

Dawka podtrzymująca: 10 mg do 20 mg/kg masy ciała na dobę, w dawkach podzielonych, np.	
6 do 10 lat	400 mg do 600 mg na dobę

11 do 15 lat	600 mg do 1000 mg na dobę
>15 lat	800 mg do 1200 mg na dobę

Maksymalne zalecane dawki

do 6 lat: 35 mg/kg m.c./dobę

6 do 15 lat: 1000 mg/dobę

>15 lat: 1200 mg/dobę

Nie jest zalecane podawanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu dzieciom poniżej 6 lat ze względu na brak doświadczenia.

Dla dzieci w wieku poniżej 6 lat dostępne są na rynku produkty lecznicze, zawierające karbamazepinę w postaci zawiesiny doustnej (zalecane dawkowanie: patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu, zawierającego karbamazepinę w postaci zawiesiny doustnej).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub więcej)

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

Nerwoból nerwu trójdzielnego - dawkowanie

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

Ból w neuropatii cukrzycowej

Zwykła dawka dobową to 600 mg (1 tabletką Finlepsin 200 retard rano i 2 tabletki wieczorem lub 0,5 tabletki Finlepsin 400 retard rano i 1 tabletką wieczorem). W wyjątkowych przypadkach dawkowanie można zwiększyć do 3 tabletek Finlepsin 200 retard (600 mg) 2 razy na dobę (1200 mg na dobę) lub 1,5 tabletki Finlepsin 400 retard (600 mg) 2 razy na dobę (1200 mg na dobę).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować w trakcie posiłku, po posiłku, lub między posiłkami. Tabletki należy zażywać popijając niewielką ilością płynu. Tabletki są podzielne.

Tabletkę można rozpuścić w wodzie, gdyż po rozpuszczeniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu w wodzie zachowane są właściwości przedłużonego uwalniania w zawiesinie.

W niektórych przypadkach wykazano dobrą skuteczność dawki dobowej podzielonej na 4 do 5 dawek. Do takiego celu nadają się jednak inne postacie farmaceutyczne niż tabletki o modyfikowanym uwalnianiu.

Czas podawania leku zależy od wskazań i indywidualnej reakcji pacjenta. W żadnych okolicznościach pacjent nie może samowolnie zaprzestać terapii.

Leczenie przeciwpadaczkowe jest zwykle długotrwałe. Dawka, długość leczenia i przerwanie terapii są ustalane dla indywidualnych pacjentów przez lekarza specjalistę (neurologa). Zazwyczaj zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia można rozważać tylko w przypadku uzyskania okresu 2 do 3 lat bez wystąpienia napadów. Leczenie przerywa się przez stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1 do 2 lat. W przypadku dzieci należy w tym okresie kontrolować zwiększenie masy ciała dziecka. Zmiany patologiczne w zapisie EEG nie powinny się nasilać.

W leczeniu nerwobólu należy stosować taką dawkę podtrzymującą, aby zapewniała całkowite uwolnienie od bólu przez kilka tygodni. Poprzez ostrożne zmniejszanie dawki należy sprawdzać, czy

nie następuje samoistne ustąpienie dolegliwości. W razie nawrotu bólu należy kontynuować leczenie dawką podtrzymującą.

W leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej i napadach niepadaczkowych w stwardnieniu rozsianym obowiązują takie same zasady jak w leczeniu nerwobólu.

Leczenie karbamazepiną alkoholowego zespołu abstynencyjnego powinno zostać zakończone w ciągu 7 do 10 dni, przez stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Profilaktyka choroby maniakalno-depresyjnej jest leczeniem długotrwałym.

Czas trwania leczenia jest ustalany przez lekarza prowadzącego.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Działanie na układ krwiotwórczy

W czasie stosowania karbamazepiny występowały przypadki agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej. Jednakże z powodu bardzo niewielkiej częstości tych działań niepożądanych, trudno w sposób jednoznaczny ocenić ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Finlepsin retard. W przypadku agranulocytozy, całkowite ryzyko jej wystąpienia w populacji nieleczzonej karbamazepiną, oszacowano na 4,7 osoby na milion w ciągu roku, a w przypadku niedokrwistości aplastycznej – 2,0 osoby na milion rocznie.

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

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

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

Ciężkie reakcje dermatologiczne

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

Farmakogenomika

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

Związek z obecnością allelu HLA-B*1502

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

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

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

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

Związek z obecnością allelu HLA-A*3101

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

Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych (głównie lżejszych) z 5% w ogólnej populacji do 26% u osób pochodzenia europejskiego, podczas gdy brak tego allelu może zredukować powyższe ryzyko z 5 do 3.8%.

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

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

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

Ograniczenia przesiewowych badań genetycznych

Wyniki przesiewowych badań genetycznych nie mogą nigdy zastępować czujności klinicznej i właściwego prowadzenia pacjenta. U wielu pacjentów z allelem HLA-B*1502 leczonych produktem leczniczym Finlepsin retard nie dojdzie do SJS/TEN; stany te mogą natomiast rozwinąć się u pacjentów z każdej grupy etnicznej bez allelu HLA-B*1502. Podobnie, u wielu pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HLA-A*3101 leczonych produktem leczniczym Finlepsin retard nie dojdzie do rozwoju SJS, TEN, DRESS, AGEP ani wysypki plamkowo-grudkowej, a ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry mogą wystąpić u pacjentów bez allelu HLA-A*3101. Nie przeprowadzono badań nad wpływem innych ewentualnych czynników ryzyka rozwoju ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry i ich powikłań, takich jak dawka leku przeciwpadaczkowego, stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, jednoczesne stosowanie innych leków, choroby współistniejące oraz stopień dokładności kontroli dermatologicznej.

Informacja dla fachowego personelu medycznego

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

Inne reakcje dermatologiczne

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

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

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu karbamazepiny zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości klasy I (natychmiastowe), w tym wysypkę, świąd, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz przypadki wstrząsu anafilaktycznego. Jeśli u pacjenta po zastosowaniu produktu leczniczego Finlepsin retard wystąpią takie reakcje, terapia lekiem powinna zostać przerwana i należy rozpocząć leczenie alternatywne.

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

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

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

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

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na reakcje nadwrażliwości, podawanie produktu leczniczego Finlepsin retard należy natychmiast przerwać.

Napady drgawkowe

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

Czynność wątroby

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

Czynność nerek

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

Hiponatremia

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

Niedoczynność tarczycy

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

Działanie przeciwcholinergiczne

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

Działanie psychiczne

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

Zachowania samobójcze

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

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

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 poniżej „Wpływ na układ wewnątrzwydzielniczy” i „Interakcje” oraz 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.

Wpływ na układ wewnątrzwydzielniczy

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

Kontrola stężenia leku w osoczu

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

Zmniejszanie dawki i objawy przerwania leczenia

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

Interakcje

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

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

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

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

Upadki

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Interakcje wynikające z przeciwwskazań

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

Substancje, które mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu

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

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: dekstropropoksyfen, ibuprofen.

Leki o działaniu androgennym: danazol.

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

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

Leki przeciwpadaczkowe: styrypentol, wigabatryna.

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

Leki przeciwhistaminowe: loratadyna, terfenadyna.

Leki przeciwpsychotyczne: olanzapina.

Leki przeciwigruźlicze: izoniazyd.

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

Inhibitory anhidrazy węglanowej: acetazolamid.

Leki sercowo-naczyniowe: diltiazem, werapamil.

Leki stosowane w chorobie wrzodowej: prawdopodobnie cymetydyna, omeprazol.

Leki zwiotczające mięśnie: oksybutynina, dantrolen.

Inhibitory agregacji płytek krwi: tyklopidyna.

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

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: prymidon, progabid, kwas walproinowy, walnoktamid, brywaracetam i walpromid.

Leki przeciwpyszotyczne: loksapina, kwetiapina.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu

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

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

Leki przeciwnowotworowe: cysplatyna, doksorubicyna.

Leki przeciwigruźlicze: ryfampicyna.

Leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwastmatyczne: teofilina, aminofilina.

Leki stosowane w dermatologii: izotretynoina.

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

Wpływ produktu leczniczego Finlepsin retard na stężenie w osoczu jednocześnie stosowanych leków

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

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

Antybiotyki: doksycyklina, ryfabutyna.

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

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

Leki przeciwwymiotne: aprepitant.

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

Leki przeciwgrzybicze: itraconazol, worykonazol. U pacjentów leczonych worykonazolem lub itraconazolem może być zalecony alternatywny lek przeciwdrożdżowy.

Leki przeciw robakom: prazykwantel, albendazol.

Leki przeciwnowotworowe: imatynib, cyklofosfamid, lapatynib, temsyrolimus.

Leki przeciwpsychotyczne: klozapina, haloperydol i bromperydol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, aripiprazol, paliperidon.

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

Leki anksjolityczne: alprazolam, midazolam.

Leki rozszerzające oskrzela lub przeciwastmatyczne: teofilina.

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

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

Kortykosteroidy: kortykosteroidy (np. prednizolon, deksametazon).

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji: tadalafil.

Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus, syrolimus.

Leki stosowane w chorobach tarczycy: lewotyroksyna.

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

Leczenie skojarzone wymagające szczególnej uwagi

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

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

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

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

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

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

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

Wpływ na wyniki badań serologicznych

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Finlepsin retard 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 rozszczep 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 dolożyć 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.

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

Zaburzenia neurorozwojowe zgłaszano u dzieci kobiet z padaczką leczonych w czasie ciąży samą karbamazepiną lub karbamazepiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Wyniki badań dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie karbamazepiny w czasie ciąży są sprzeczne i nie pozwalają wykluczyć ryzyka.

Należy wziąć pod uwagę następujące dane:

- Ciężarne kobiety z padaczką, powinny być leczone ze szczególną ostrożnością.
- Jeśli kobieta otrzymująca karbamazepinę zachodzi w ciążę lub planuje ciążę, lub też zaistnieje konieczność rozpoczęcia leczenia karbamazepiną u kobiety w ciąży, należy dokładnie rozważyć korzyści i przewidywane zagrożenia związane z zastosowaniem produktu leczniczego Finlepsin retard, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży.
- U kobiet w wieku rozrodczym produkt leczniczy Finlepsin retard, jeśli jest to tylko możliwe, należy podawać w monoterapii, ponieważ częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u dzieci, urodzonych przez matki leczone kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi, jest większa niż u potomstwa kobiet stosujących jeden lek. Ryzyko wad po narażeniu na karbamazepinę w terapii wielolekowej zależy od konkretnych stosowanych leków i może być większe dla terapii wielolekowych z walproinianem.
- Należy podawać najmniejsze skuteczne dawki. Zaleca się także monitorowanie stężenia leku w osoczu. Stężenie w osoczu może być utrzymywane w dolnej części zakresu terapeutycznego od 4 do 12 mikrogramów/mL, jeśli zachowana jest kontrola napadów. Istnieją dowody, że ryzyko wad wrodzonych może być zależne od dawki karbamazepiny, np. przy dawce <400 mg na dobę, częstość występowania wad wrodzonych była mniejsza niż po większych dawkach karbamazepiny.
- Należy poinformować pacjentki o możliwości zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych oraz umożliwić im wykonanie prenatalnych badań diagnostycznych.
- W czasie ciąży nie należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ nasilenie choroby jest szkodliwe zarówno dla matki jak i dla płodu.

Kontrola i profilaktyka

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

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.

U noworodka

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

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

Karmienie piersią

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

Antykoncepcja

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Coraz więcej dowodów wskazuje na związek między markerami genetycznymi, a występowaniem niepożądanych reakcji skórnych takich jak SJS, TEN, DRESS, AGEP oraz wysypka grudkowo-plamista. 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).

W czasie leczenia karbamazepiną mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Dla każdego z układów i narządów działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednia dla każdej kategorii częstość występowania niepożądanego działania produktu leczniczego opiera się na następującej konwencji: : 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: trombocytopenia, eozynofilia.

Rzadko: leukocytoza, limfadenopatia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, aplazja linii czerwonych szpiku, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, retikulocytoza, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość typu późnego z gorączką, wysypką skórą, zapaleniem naczyń, obrzękiem węzłów chłonnych, chłoniakiem rzekomym, bolesnością stawów (artralgia), leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony lub nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby, występującymi w różnych kombinacjach, a także działanie na inne narządy takie, jak płuca, nerki, trzustkę, mięsień sercowy i okrężnica.

Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, niedobór gamma-globulin we krwi.

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszona osmolarność krwi w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego (ADH), w rzadkich przypadkach prowadzące do zatrucia wodnego z towarzyszącą śpiączką, wymiotami, bólami głowy, splątaniem i zaburzeniami neurologicznymi.

Bardzo rzadko: mlekotok, ginekomastia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: niedobór kwasu foliowego, zmniejszony apetyt

Bardzo rzadko: porfiria ostra (porfiria ostra przerywana oraz porfiria mieszana), porfiria nieostra (porfiria skórna późna).

Nieznana: hiperamonemia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: omamy (wzrokowe lub słuchowe), depresja, , agresja, niepokój, pobudzenie, stany splątania.

Bardzo rzadko: aktywacja psychozy.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ataksja, zawroty głowy, senność.

Często: podwójne widzenie, bóle głowy.

Niezbyt często: nietypowe ruchy mimowolne (np. drżenie, asteryksja, dystonia, tiki), oczopląs.

Rzadko: dyskineza, zaburzenia ruchów oczu, zaburzenia myślenia, zaburzenia wymowy (np. dyzartria, niewyraźna mowa), mimowolne ruchy twarzy przypominające grymasy (dyskineza ustno-twarzowa), choreoatetoza, neuropatia obwodowa, parestezje, niedowład.

Bardzo rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny, jałowe zapalenie opon mózgowych z miokloniami i eozynefilią obwodową, zaburzenia smaku.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, karbamazepina może zwiększać częstość napadów padaczkowych. Napady padaczkowe typu „*absences*” (specjalna postać napadu padaczkowego mająca początek w obydwu półkulach mózgowych) mogą być intensyfikowane lub wyzwalane.

Zaburzenia oka

Często: podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (nieostre widzenie).

Rzadko: zaburzenia ruchu gałek ocznych.

Bardzo rzadko: zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: zaburzenia słuchu, np. szumy uszne, przeczulica słuchowa, niedosłuch, zmiana odczuwania wysokości tonów.

Zaburzenia serca

Rzadko: zaburzenia przewodzenia serca.

Bardzo rzadko: bradykardia, arytmia, blok przedsionkowo-komorowy niekiedy z utratą przytomności (omdleniem), - zastoinowa niewydolność serca, nasilenie objawów choroby wieńcowej.

Zaburzenia naczyńiowe

Rzadko: nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie tętnicze.

Bardzo rzadko: zapaść naczyniowa, zator (np. zator tętnicy płucnej), zakrzepowe zapalenie żył.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości ze strony płuc z gorączką, dusznością, także zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty.

Często: suchość jamy ustnej.

Niezbyt często: biegunka lub zaparcie.

Rzadko: ból brzucha.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: cholestatyczne, miąższowe (, wątrobowokomórkowe) zapalenie wątroby lub mieszane postaci zapalenia wątroby, żółtaczką.

Bardzo rzadko: ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: pokrzywka, która może być znacznie nasiloną, alergiczne zapalenie skóry.

Niezbyt często: złuszczone zapalenie skóry, erytrodermia.

Rzadko: toczень rumieniowaty układowy, świąd.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN), nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy i guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, trądzik, łysienie, nadmierne pocenie się, hirsutyzm.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśniowe.

Bardzo rzadko: zaburzenia metabolizmu kości (zmniejszenie stężenia wapnia i 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy) prowadzące do demineralizacji kości/osteoporozy, bóle stawów, ból mięśniowy, kurcze mięśni.

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.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwiomocz, skąpomocz, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi/azotemia), częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zaburzenia seksualne/zaburzenia erekcji, zaburzenia spermatogenezy (ze zmniejszoną ilością nasienia lub ruchliwością plemników).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (z powodu indukcji enzymów wątrobowych), zazwyczaj niepowiązane klinicznie.

Często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Niezbyt często: zwiększenie stężenia aminotransferaz

Bardzo rzadko: zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi.

Nieprawidłowe wyniki czynności tarczycy: zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (wolna tyroksyna, tyroksyna, trijodotyronina) oraz zwiększenie we krwi hormonu stymulującego tarczycę, zwykle bez objawów klinicznych, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi.

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

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Reaktywacja zakażenia człowieka herpeswirusem 6

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niewydolność szpiku kostnego

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

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

Zaburzenia układu nerwowego

Uspokojenie polekowe, zaburzenia pamięci

Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie jelita grubego

Zaburzenia układu immunologicznego

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Złamania

Badania diagnostyczne

Zmniejszenie gęstości kości

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

Ośrodkowy układ nerwowy

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

Układ oddechowy

Depresja oddechowa, obrzęk płuc.

Układ krążenia

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

Układ pokarmowy

Wymioty, opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszenie perystaltyki jelit.

Układ mięśniowo-szkieletowy

Donoszono o przypadkach rabdomiolizy w połączeniu z toksycznością karbamazepiny.

Czynność nerek

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

Badania laboratoryjne

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

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka.

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

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

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

Zalecenia szczególne

Zalecana jest hemoperfuzja z aktywnym węglem.

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

W przypadku drgawek należy rozpocząć leczenie odpowiednim lekiem przeciwdrgawkowym (zwykle stosuje się benzodwiazepiny np. diazepam). Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, nie zaleca się podawania barbituranów z powodu hamowania czynności układu oddechowego, szczególnie u dzieci. W przypadku niedociśnienia zwykle zalecana jest dopamina lub dobutamina (iv).

W przypadku wystąpienia hiponatremii (zatrucie wodne) należy ograniczyć płyny i podawać ostrożnie 0.9% NaCl (iv). Może to zapobiec uszkodzeniu mózgu.

Wymuszana diureza, hemodializa i dializa otrzewnowa nie są skuteczne w usuwaniu leku z powodu dużego stopnia związania karbamazepiny z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym
Kod ATC: N03 AF01

Karbamazepina jest pochodną dibenzoazepiny.

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, stężenie w osoczu

Karbamazepina (w zależności od postaci farmaceutycznej) wchłania się stosunkowo powoli i prawie całkowicie.

Okres półtrwania wynosi średnio 8,5 godziny i wykazuje znaczące różnice pomiędzy osobnikami i u tego samego osobnika (od około 1,72 do 12 godzin).

Maksymalne stężenie w osoczu u dorosłych osiągnięte jest po 4 do 16 godzinach (bardzo rzadko po 35 godzinach), a u dzieci po 4 do 6 godzinach od podania pojedynczej dawki doustnej. Stężenia w osoczu nie wykazują zależności liniowej od dawki. Po większych dawkach krzywa stężeń ma postać płaskiej krzywej pochyłej.

Po podaniu zawiesiny maksymalne stężenia w osoczu są osiągnięte szybciej niż po podaniu tabletek czy tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Stężenia leku w osoczu po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu są mniejsze w porównaniu ze zwykłymi tabletkami.

Stan stacjonarny osiągnięty jest po 2 do 8 dniach. Nie ma ścisłego związku pomiędzy dawką karbamazepiny i jej stężeniem w osoczu w stanie stacjonarnym. Z powodu powolnego uwalniania substancji czynnej, stężenia karbamazepiny i jej metabolitu 10,11-epoksydu karbamazepiny wykazują tylko niewielkie wahania w stanie stacjonarnym w przypadku dawkowania w odstępach ośmio- i dwunastogodzinnych.

Na podstawie danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że napady drgawkowe nie występują, jeśli stężenia w osoczu wynoszą 4 do 12 µg/mL. Stężenia powyżej 20 µg/mL powodują pogorszenie stanu klinicznego. Zniesienie bólu w nerwobólę nerwu trójdzielnego występuje wtedy, kiedy stężenia w surowicy wynoszą 5 do 18 µg/mL.

Wartości progowe stężenia karbamazepiny w osoczu dla występowania działań niepożądanych to 8 – 9 µg/mL.

Wiązanie z białkami osocza, dystrybucja

Objętość dystrybucji u ludzi wynosi 0,8 do 1,9 L/kg.

Karbamazepina wiąże się z białkami w 70% do 80%. Procent nie związanej karbamazepiny jest stały, gdy stężenia wynoszą do 50 µg/mL. Farmakologicznie aktywny metabolit – 10,11-epoksyd karbamazepiny jest związany z białkami osocza w 48% do 53% (ok. 0,74 L/kg).

Stężenie karbamazepiny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 33% stężenia w osoczu. Stężenie w ślinie odpowiada frakcji nie związanej w osoczu i wykazuje znaczącą korelację ze stężeniem leku w osoczu (około 20% do 30%). Po pomnożeniu przez 4 może jego wartość być używana do określania stężenia w osoczu podczas monitorowania terapii.

Karbamazepina przenika przez łożysko, dociera do płodu i jest wydzielana z mlekiem (około 58% stężenia w osoczu). Dziecko karmione piersią może mieć zatem stężenie leku we krwi równe jego stężeniu w mleku.

Metabolizm

W wątrobie karbamazepina jest utleniana, deaminowana, hydroksylowana i częściowo estryfikowana kwasem glukuronowym. Do tej pory wykryto w moczu człowieka siedem metabolitów leku. Główny metabolit farmakologicznie nieaktywny to trans-10,11-dihydroksy-10,11-dihydrokarbamazepina. Aktywnym metabolitem, który wykazuje działanie przeciwdrgawkowe jest 10,11-epoksyd karbamazepiny. Jego stężenie wynosi od 0,1% do 2%.

Wydalenie, klirens osoczowy, okres półtrwania

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej karbamazepiny okres półtrwania w osoczu wynosi około 36 godzin (zakres: 18 do 65 godzin). Podczas leczenia długotrwałego okres półtrwania skraca się z powodu indukcji enzymatycznej o około 50%. Okres półtrwania karbamazepiny w osoczu jest krótszy podczas terapii skojarzonej (6 do 10 godzin) w porównaniu do monoterapii (11 do 13 godzin), jest krótszy u dzieci w porównaniu z dorosłymi oraz krótszy u niemowląt w porównaniu z noworodkami.

Klirens osoczowy u osobników zdrowych wynosi $19,8 \pm 2,7$ mL/godz./kg, u pacjentów w monoterapii - $54,6 \pm 6,7$ mL/godz./kg, u pacjentów leczonych terapią skojarzoną - $113,3 \pm 33,4$ mL/godz./kg. Około 72% pojedynczej dawki doustnej wydalane jest z moczem w postaci metabolitów. Pozostałe 28% wydalane jest z kałem, częściowo w postaci nie zmienionej. Tylko 2% – 3% dawki wydalane jest z moczem jako nie zmieniona karbamazepina.

Biodostępność / biorównoważność

Uzyskano następujące dane w badaniu biodostępności przeprowadzonym w 1995 r. w warunkach stanu stacjonarnego na 18 osobach (mężczyźni w wieku 21 do 36 lat) w porównaniu z produktem referencyjnym (podawane w dawce 400 mg dwa razy na dobę):

	<u>Lek badany</u>	<u>Lek odniesienia</u>
Maksymalne stężenie w osoczu	8,03	7,84
C_{max} (µg/mL):	(6,43;10,02)	(6,73;9,13)
Czas, po którym wyst. max. stęż. w osoczu t_{max} . (godziny)	$9,10 \pm 6,5$	$8,40 \pm 8,10$
Powierzchnia pod krzywą stężenie-czas AUC (µg/mL hrs)	165,40 (133,2; 205,3)	163,80 (139,4; 192,4)

Dane podane jako wartości średnie i rozrzut.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Płodność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Eudragit RS 30 D (kopolimer metakrylanu amonu typu B)

Triacetyna

Talk

Eudragit L 30 D-55 (kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1))

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie:

Finlepsin 200 retard

5 blistrów po 10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (50 tabletek) w tekturowym pudełku.

Finlepsin 400 retard

5 blistrów po 10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (50 tabletek) w tekturowym pudełku;

3 blistry po 10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (30 tabletek) w tekturowym pudełku.

Blister PVC/PVDC/pergamin/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Finlepsin 200 retard: 10303

Finlepsin 400 retard: 10142

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Finlepsin 200 retard: 26 marca 2004 r.

Finlepsin 400 retard: 29 grudnia 2003 r..

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 lipca 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO