

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tegretol CR 200, 200 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Padaczka:
  - napady częściowe złożone lub proste.
  - napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów.

Tegretol CR 200 można stosować zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.

Tegretol CR 200 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.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (w zależności od zaleceń lekarza cała tabletki lub pół tabletki) pacjent powinien połykać bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu. Dostępna jest też zawiesina doustna zawierająca karbamazepinę, która jest szczególnie wskazana u pacjentów, mających trudności z połykaniem tabletek lub osób, które wymagają starannego dostosowania dawki w początkowym okresie leczenia.

Powolne, kontrolowane uwalnianie substancji czynnej z tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, umożliwia ich stosowanie dwa razy na dobę.

Zamiana stosowanej postaci leku z tabletek na zawiesinę doustną: należy podawać tę samą ilość produktu leczniczego Tegretol (w mg na dobę), lecz w mniejszych dawkach jednorazowych zwiększając częstość podawania, np. podawać zawiesinę doustną trzy razy na dobę zamiast tabletek dwa razy na dobę.

Z powodu interakcji między lekami oraz innej farmakokinetyki leków przeciwpadaczkowych, należy szczególnie ostrożnie dobierać dawki produktu leczniczego Tegretol CR 200 u pacjentów w podeszłym wieku.

### **Padaczka**

Jeśli to możliwe, produkt leczniczy Tegretol CR 200 należy stosować w monoterapii.

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

Oznaczanie stężenia leku w osoczu może być pomocne w ustaleniu optymalnego dawkowania (patrz punkt 4.4).

Wprowadzania produktu leczniczego Tegretol CR 200 do stosowanego już schematu leczenia przeciwpadaczkowego należy dokonywać stopniowo, zachowując lub, jeśli to konieczne, modyfikując dawkowanie pozostałych leków przeciwpadaczkowych (patrz punkt 4.5).

### **Dorośli**

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.

### **Dzieci**

Dla dzieci w wieku poniżej 6 lat produkt leczniczy Tegretol jest dostępny w postaci zawiesiny doustnej.

U dzieci w wieku powyżej 4 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

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

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**

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 Tegretol stosowanym w monoterapii.

### **Nerwoból nerwu trójdzielnego**

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. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 100 mg 2 razy na dobę.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Stwierdzona nadwrażliwość na karbamazepinę lub leki o podobnej budowie chemicznej (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub 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).
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tegretol CR 200 równocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt leczniczy Tegretol CR 200 należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim. U pacjentów z chorobą serca, wątroby lub nerek, lub z niepożądanymi reakcjami hematologicznymi na inne leki w wywiadzie, jak też u pacjentów, u których uprzednio przerwano stosowanie produktu leczniczego Tegretol CR 200, 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 produktu leczniczego Tegretol CR 200 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 Tegretol CR 200.

W przypadku agranulocytozy, całkowite ryzyko jej wystąpienia w populacji nieleczonej produktem leczniczym Tegretol CR 200, oszacowano na 4,7 osoby na milion w ciągu roku, a w przypadku niedokrwistości aplastycznej - 2 osoby na milion rocznie.

W wyniku stosowania produktu leczniczego Tegretol CR 200 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 Tegretol CR 200, należy wykonać badanie morfologii krwi, w tym liczbę płytek krwi, a także retykulocytów 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 Tegretol CR 200 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 produktu leczniczego Tegretol CR 200, bardzo rzadko donoszono o przypadkach ciężkich reakcji skórnych, w tym martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN, znanej także jako zespół Lyella) i zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS). 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 produktem leczniczym Tegretol CR 200. Jeśli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych (np. SJS, zespół Lyella/TEN) należy natychmiast przerwać leczenie produktem Tegretol CR 200 i rozważyć zastosowanie innego leczenia.

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

#### **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 Japończyków 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.

Częstość występowania allelu HLA-A\*3101 różni się znacznie pomiędzy poszczególnymi grupami etnicznymi. Częstość jego występowania szacuje się na mniej niż 5% u większości Europejczyków, Australijczyków, Azjatów, mieszkańców Afryki i Ameryki Północnej, z pewnymi wyjątkami w granicach 5-12%. Szacuje się, że częstość występowania przekracza 15% w pewnych grupach etnicznych z Ameryki Południowej (Argentyna i Brazylia), Ameryki Północnej (plemiona Navajo i Sioux 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.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tegretol CR 200 należy rozważyć wykonanie badań na obecność allelu HLA-A\*3101 u pacjentów wywodzących się z populacji zwiększonego ryzyka (np. u pacjentów z populacji Japończyków i pacjentów rasy kaukaskiej, rdzennych mieszkańców obu Ameryk, populacji latynoskiej, mieszkańców południowych Indii oraz osób pochodzenia arabskiego) (patrz punkt 6.7 Informacje dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia). Należy unikać stosowania produktu leczniczego Tegretol CR 200 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 Tegretol CR 200, 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.

#### **Związek z obecnością allelu HLA-B\*1502**

Badania retrospektywne z udziałem pacjentów pochodzenia chińskiego z grupy etnicznej Han wykazały silną korelację między reakcjami skórnymi w postaci SJS/TEN związanymi ze stosowaniem karbamazepiny a obecnością allelu HLA-B\*1502. Donoszono o częstszym zgłaszaniu przypadków SJS (rzadko zamiast bardzo rzadko) w niektórych krajach Azji (takich jak Tajwan, Malesja i Filipiny), w których występowanie allelu HLA-B\*1502 w populacji jest częstsze. Odsetek nosicieli tego allelu w Azji wynosi: ponad 15% na Filipinach, w Tajlandii, Hong Kongu i Malesji, około 10% na Tajwanie, około 4% w północnych Chinach, około 2-4% w Azji Południowej, w tym w Indiach oraz mniej niż 1% w Japonii i Korei. Allel HLA-B\*1502 występuje w bardzo nieznacznym odsetku populacji rasy białej, czarnej, tubylczej ludności obu Ameryk oraz Latynosów, stanowiących próbę badania.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tegretol CR 200 należy rozważyć przeprowadzenie testów na obecność allelu HLA-B\*1502 u pacjentów wspomnianego pochodzenia w populacjach ryzyka genetycznego (patrz punkt 6.7 Informacja dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia). Należy unikać stosowania produktu leczniczego Tegretol CR 200 u pacjentów z dodatnim wynikiem

badania 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 Tegretol CR 200, 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 u tych osób zmniejsza częstość występowania SJS/TEN wywołanych karbamazepiną.

W przypadku 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 z dwóch alleli HLA-B\*1502, a za ujemny w przypadku braku alleli HLA-B\*1502. Podobnie, w przypadku 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 z dwóch alleli HLA-A\*3101, a za ujemny w przypadku braku alleli 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 Tegretol CR 200 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 Tegretol CR 200 nie dojdzie do rozwoju SJS, TEN, DRESS, AGEP lub 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 podawanie innych leków przeciwpadaczkowych, zastosowanie się do zaleceń lekarza, jednoczesne stosowanie innych leków, choroby współistniejące oraz stopień dokładności kontroli dermatologicznej.

### **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**

Produkt leczniczy Tegretol CR 200 może wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje nadwrażliwości wielonarządowej, które mogą dotyczyć skóry, wątroby, układu krwiotwórczego i układu chłonnego lub innych narządów, pojedynczo lub łącznie w odniesieniu do reakcji układowej (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 fenytoiną.

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących reakcje nadwrażliwości, podawanie produktu leczniczego Tegretol CR 200 należy natychmiast przerwać.

### **Napady drgawkowe**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Tegretol CR 200 u pacjentów z mieszanymi napadami padaczkowymi, do których zalicza się typowe lub nietypowe napady nieświadomości. W tych wszystkich stanach Tegretol CR 200 może powodować zaostrzenie napadów. W przypadku ich nasilenia należy przerwać podawanie produktu leczniczego Tegretol CR 200.

### **Czynność wątroby**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tegretol CR 200, 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 przypadku nasilenia zaburzenia czynności wątroby lub wystąpienia czynnej choroby wątroby, należy bezzwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Tegretol CR 200.

### **Czynność nerek**

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

### **Działanie przeciwcholinergiczne**

Produkt leczniczy Tegretol CR 200 wykazuje słabe działanie przeciwcholinergiczne. Z tego względu pacjenci z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia (patrz punkt 4.8).

### **Działanie psychiczne**

Należy brać pod uwagę, że produkt leczniczy Tegretol CR 200 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.

### **Wpływ na układ wewnątrzwydzielniczy**

U kobiet przyjmujących jednocześnie hormonalne środki antykoncepcyjne i produkt leczniczy Tegretol CR 200 obserwowano krwawienia międzymiesiączkowe. Tegretol CR 200 może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Tegretol CR 200. Z powodu indukcji enzymów, produkt leczniczy Tegretol CR 200 może spowodować,

że stosowane preparaty zawierające estrogen i (lub) progesteron będą nieskuteczne (np. niepowodzenie antykoncepcji).

### **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 przypadku podejrzenia zaburzeń wchłaniania, w razie podejrzenia działania toksycznego w terapii złożonej (patrz punkt 4.5).

### **Zmniejszanie dawki i przerwanie leczenia**

Nagle przerwanie leczenia produktem leczniczym Tegretol CR 200 może spowodować wystąpienie napadów padaczkowych. W przypadku konieczności nagłego przerwania podawania produktu leczniczego Tegretol CR 200 pacjentom z padaczką, zamiana na inny lek przeciwpadaczkowy powinna odbywać się „pod osłoną” odpowiedniego leku (np. diazepam, podawany dożylnie lub doodbytniczo, lub fenytoina podawana dożylnie).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Proces powstawania czynnego metabolitu 10,11-epoksydu karbamazepiny jest katalizowany głównie przez cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4). Jednoczesne podawanie leków hamujących CYP 3A4 może spowodować zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu, co z kolei może być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP 3A4 może przyspieszyć metabolizm karbamazepiny, co prowadzi do potencjalnego zmniejszenia stężenia karbamazepiny w osoczu oraz do zmniejszenia efektu leczniczego. Podobnie zaprzestanie podawania związków indukujących CYP 3A4 może spowolnić metabolizm karbamazepiny, co prowadzi do zwiększenia jej stężenia w osoczu.

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.

### **Substancje, które mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu**

Zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu może być przyczyną działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności, ataksji, podwójnego widzenia) i dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Tegretol CR 200 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, wiloksazyne.

Leki przeciwpadaczkowe: styrypentol, wigabatryna.

Leki przeciwgrzybicze: azole (np. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, worykonazol).

Leki przeciwhistaminowe: loratadyna, terfenadyna.

Leki przeciwpsychotyczne: olanzapina.

Leki przeciwgruźlicze: izoniazyd.

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

Inhibitory anhidrazy węglanowej: acetazolamid.

Leki sercowo-naczyniowe: diltiazem, werapamil.

Leki stosowane w chorobie wrzodowej: cymetydyna, omeprazol.

Leki zwiotczające mięśnie: oksybutynina, dantrolen.

Inhibitory agregacji płytek krwi: tyklopidyna.

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

### **Substancje, które mogą zwiększyć stężenie czynnego metabolitu, 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu**

Zwiększenie stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu może być przyczyną działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności, ataksji, podwójnego widzenia) i dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Tegretol CR 200 i (lub) kontrolować stężenie leku w osoczu, gdy lek podawany jest jednocześnie z wymienionymi niżej substancjami: loksapina, kwetiapina, prymidon, progabid, kwas walproinowy, walnoktamid i walpromid.

### **Substancje, które mogą zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu**

Może zająć konieczność dostosowania dawki produktu leczniczego Tegretol CR 200, gdy lek stosowany jest jednocześnie z wymienionymi niżej substancjami.

Leki przeciwpadaczkowe: felbamat, metsuksymid, okskarbazepina, fenobarbital, fensuksymid, fenytoina i fosfenytoina, prymidon, i choć dane są częściowo sprzeczne, być może również klonazepam.

Leki przeciwnowotworowe: cysplatyna, doksorubicyna.

Leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna.

Leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwastmatyczne: teofilina, aminofilina.

Leki stosowane w dermatologii: izotretynoina.

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

### **Wpływ produktu leczniczego Tegretol CR 200 na stężenie w osoczu jednocześnie stosowanych leków**

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

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: buprenorfina, metadon, paracetamol, fenazon (antypiryna), tramadol.

Antybiotyki: doksyklina.

Leki przeciwzakrzepowe: doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, fenprokumon, dikumarol i acenokumarol).

Leki przeciwdepresyjne: bupropion, cytalopram, nefazodon, trazodon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, amitryptylina, nortryptylina, klomipramina). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tegretol CR 200 w skojarzeniu z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO); przed podaniem produktu leczniczego Tegretol CR 200 należy przerwać podawanie inhibitorów MAO na co najmniej 2 tygodnie lub dłużej, jeśli pozwala na to stan kliniczny (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwwymiotne: aprepitant.

Leki przeciwpadaczkowe: klobazam, klonazepam, etosuksymid, felbamat, lamotrygina, okskarbazepina, prymidon, tiagabina, topiramata, kwas walproinowy, zonisamid. Donoszono, że pod wpływem karbamazepiny stężenia fenytoiny w osoczu zarówno zwiększały się, jak i zmniejszały się, istnieją także rzadkie doniesienia o zwiększeniu stężenia mefenytoiny w osoczu.

Leki przeciwgrzybicze: itraconazol.

Leki przeciw robakom: prazykwantel, albendazol.

Leki przeciwnowotworowe: imatynib, cyklofosfamid, lapatynib, temsyrolimus.

Leki przeciwpsychotyczne: klopapina, haloperydol i bromperydol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, aripiprazol, paliperydon.

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.

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 lewetiracetamu 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 (hydrochlorotiazidu, furosemidu) może powodować objawową hiponatremię.

Karbamazepina może antagonizować działanie niedepolaryzujących leków zwioteczających 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.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### **Ciąża**

U zwierząt (myszy, szczury, króliki) doustne podawanie karbamazepiny w czasie organogenezy w dawkach dobowych działających toksycznie na ciężarną samicę (powyżej 200 mg/kg masy ciała na dobę, tj. w dawkach 10 do 20 razy większych od dawek zwykle stosowanych u ludzi), powodowało zwiększenie śmiertelności płodów. U szczurów, którym podawano dawkę 300 mg/kg masy ciała na dobę, występowały poronienia. U szczurzych płodów, których matki otrzymywały toksyczne dawki karbamazepiny krótko przed porodem, zaobserwowano opóźnienie wzrostu. U trzech badanych gatunków zwierząt nie zaobserwowano działania teratogennego karbamazepiny, jednak w jednym badaniu na myszach karbamazepina (w dawce doustnej 40 do 240 mg/kg masy ciała na dobę) powodowała wady u płodów (głównie poszerzenie komór mózgowych – u 4,7% płodów grup badanych w porównaniu z 1,3% w grupie kontrolnej).

Wiadomo, że potomstwo matek chorych na padaczkę wykazuje większą skłonność do zaburzeń rozwojowych, w tym wad rozwojowych. Istnieją doniesienia, że karbamazepina, podobnie jak inne podstawowe leki przeciwpadaczkowe, zwiększa ryzyko wad rozwojowych. Brak jednak ostatecznych danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, w których karbamazepinę stosowano w monoterapii. Odnotowano jednak 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.

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 możliwe zagrożenia związane z zastosowaniem produktu leczniczego Tegretol CR 200, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży.
- U kobiet w wieku rozrodczym produkt leczniczy Tegretol CR 200, 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.
- Należy podawać najmniejsze skuteczne dawki. Zaleca się także monitorowanie stężenia leku w osoczu.
- 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 przyczynić 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.

### **U noworodka**

W celu zapobiegania krwawieniom u noworodków, zaleca się podawanie witaminy K<sub>1</sub> kobietom ciężarnym w końcowych tygodniach ciąży oraz potomstwu bezpośrednio po urodzeniu.

Odnotowano kilka przypadków napadów padaczkowych i (lub) depresji oddechowej u noworodków, związanych z przyjmowaniem przez matkę produktu leczniczego Tegretol CR 200 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Donoszono również o kilku przypadkach wymiotów, biegunki i (lub) zmniejszonego przyjmowania pokarmu u noworodków, związanych z przyjmowaniem karbamazepiny przez matkę. Reakcje te mogą być związane z zespołem z odstawienia u noworodków.

### **Laktacja**

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, w stosunku do możliwości wystąpienia odległych działań niepożądanych u niemowląt. Kobiety otrzymujące produkt leczniczy Tegretol CR 200 mogą karmić piersią pod warunkiem, że dzieci są obserwowane w kierunku objawów niepożądanych (np. nadmierna senność, odczyny alergiczne skóry).

### **Płodność**

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Z powodu zawrotów głowy i senności, wywoływanych przez karbamazepinę, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia lub podczas ustalania dawkowania, zdolność pacjenta do reagowania może być zaburzona. Pacjenci powinni zatem zachować szczególną ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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, nieźmorność

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.

Działania niepożądane (Tabela 1) zostały sklasyfikowane według częstości występowania, od najczęstszych do najrzadszych, zgodnie z następującą konwencją: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

**Tabela 1**

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często:	leukopenia
Często:	trombocytopenia, eozynofilia
Rzadko:	leukocytoza, limfadenopatia, niedobór kwasu foliowego
Bardzo rzadko:	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, aplazja linii czerwonych, niedokrwistość megaloblastyczna, porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna, retikulocytoza i prawdopodobnie niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko:	opóźniona nadwrażliwość wielonarządowa przebiegająca z gorączką, wysypkami, zapaleniem naczyń, limfadenopatią, chłoniakiem rzekomym, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziona oraz nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby, występującymi w różnych kombinacjach. Może dojść do zajęcia również innych narządów (np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy)
Bardzo rzadko:	jałowe zapalenie opon mózgowych z miokloniami i eozynofilią obwodową; reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
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:	zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi z objawami klinicznymi, takimi jak mlekotok, ginekomastia lub bez takich objawów; nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych tarczycy: zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (wolnej tyroksyny, tyroksyny, trijodotyroniny) i zwiększenie stężenia TSH we krwi, zazwyczaj bez objawów klinicznych, zaburzenia metabolizmu kostnego (zmniejszenie stężenia wapnia w osoczu i 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi), prowadzące do osteomalacji/ osteoporozy; zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, w tym HDL-cholesterolu i trójglicerydów
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko:	omamy (wzrokowe lub słuchowe), depresja, utrata łaknienia, niepokój, agresja, pobudzenie, stany splątania
Bardzo rzadko:	aktywacja psychozy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	zawroty głowy, ataksja, senność, uczucie zmęczenia

Często:	bóle głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. nieostre widzenie)
Niezbyt często:	nieprawidłowe ruchy mimowolne (np. drżenie, asteryksja, dystonia, tiki); oczopląs
Rzadko:	dyskineza dotycząca mięśni mimicznych twarzy, zaburzenia ruchów oczu, zaburzenia wymowy (np. dyzartria, niewyraźna mowa), choreoatetoz, neuropatia obwodowa, parestezje, niedowład
Bardzo rzadko:	zaburzenia smaku, złośliwy zespół neuroleptyczny
<b>Zaburzenia oka</b>	
Bardzo rzadko:	zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek, wzrost ciśnienia śródgałkowego
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Bardzo rzadko:	zaburzenia słuchu, np. szumy uszne, przeculica słuchowa, niedosłuch, zmiana odczuwania wysokości tonów
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko:	zaburzenia przewodzenia serca; nadciśnienie lub niedociśnienie
Bardzo rzadko:	rzadkoskurcz, zaburzenia rytmu, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zapaść krążeniowa, zastoinowa niewydolność serca, nasilenie objawów choroby wieńcowej, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzep z zatorami (np. zator tętnicy płucnej)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko:	nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np.: gorączką, dusznością, zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	nudności, wymioty
Często:	suchość jamy ustnej
Niezbyt często:	biegunka, zaparcie
Rzadko:	ból brzucha
Bardzo rzadko:	zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo często:	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (w następstwie indukcji enzymów wątrobowych), zazwyczaj bez znaczenia klinicznego
Często:	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Niezbyt często:	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Rzadko:	cholestatyczne, miąższowe (wątrobowokomórkowe) zapalenie wątroby lub mieszane postaci zapalenia wątroby, żółtaczk
Bardzo rzadko:	ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, która może być znacznie nasiloną
Niezbyt często:	złuszczające zapalenie skóry i erytrodermia
Rzadko:	toczeń rumieniowaty układowy, świąd
Bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy i guzowaty, zmiany pigmentacji skóry, plamica, trądzik, nadmierne pocenie się, utrata włosów, hirsutyzm
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Rzadko:	osłabienie mięśni
Bardzo rzadko:	bóle stawów, bóle mięśni, kurcze mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Bardzo rzadko:	śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwimocz, skąpomocz i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi/azotemia), częste

	oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo rzadko:	zaburzenia seksualne/impotencja, zaburzenia spermatogenezy (ze zmniejszoną ilością nasienia lub ruchliwością plemników)
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo rzadko:	hipogammaglobulinemia

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

### **Działania niepożądane produktu leczniczego na podstawie doniesień spontanicznych i przypadków opisanych w piśmiennictwie (częstość nieznaną)**

Informacje o niżej wymienionych działaniach niepożądanych pochodzą z doniesień spontanicznych lub opisów przypadków w literaturze, po wprowadzeniu produktu leczniczego Tegretol CR 200 do obrotu. Ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie, w populacji o nieznanym 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.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Ostra uogólniona krostkowica (AGEP).

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy przedmiotowe i podmiotowe**

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania dotyczą zazwyczaj ośrodkowego układu nerwowego, układu krążenia i układu oddechowego.

### **Ośrodkowy układ nerwowy**

Zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, omamy, śpiączka; nieostre widzenie, niewyraźna mowa, zaburzenia wysławiania, oczopląs, ataksja, dyskineza, początkowo wzmożenie 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, zaburzenia przewodzenia z poszerzeniem zespołu QRS; utrata przytomności związana z zatrzymaniem czynności serca.

### **Układ pokarmowy**

Wymioty, opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszenie perystaltyki jelit.

### **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 specyficzna 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 aktywowanego. Opóźnienie usunięcia treści żołądkowej może spowodować opóźnione wchłanianie karbamazepiny i doprowadzić do nawrotu zatrucia podczas okresu powracania do zdrowia. Podtrzymywanie podstawowych czynności życiowych w oddziale intensywnej terapii, ze stałym monitorowaniem czynności serca i starannym wyrównywaniem zaburzeń elektrolitowych.

## **Zalecenia szczególne**

Niedociśnienie: podać dożylnie dopaminę lub dobutaminę.

Zaburzenia rytmu serca: postępowanie indywidualne.

Drgawki: podać benzodiazepinę (np. diazepam) lub inny lek przeciwpadaczkowy, np. fenobarbital (z zachowaniem ostrożności z uwagi na już istniejącą depresję oddechową), lub paraldehyd.

Hiponatremia (zatrucie wodne): ograniczyć podaż płynów, podawać powoli, z zachowaniem środków ostrożności 0,9% roztwór NaCl w infuzji dożylniej. Metody te mogą być użyteczne w zapobieganiu uszkodzeniu mózgu.

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym; kod ATC: N03 AF01.

Pochodna dibenzoazepiny.

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 stosowano produkt leczniczy Tegretol 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.

Tegretol 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).

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

Mechanizm działania karbamazepiny jest tylko częściowo poznany. Karbamazepina stabilizuje błony komórek nerwowych w przypadku nadpobudliwości, hamuje powtarzalne wyładowania neuronów oraz zmniejsza przeżywalność synaptycznych 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Wchłanianie karbamazepiny w postaci tabletek jest prawie całkowite, jednak przebiega dość wolno. W przypadku podania zawiesiny doustnej, średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 2 godzin. Między podawanymi drogą doustną postaciami leku, nie ma klinicznie istotnych różnic, w ilości wchłoniętej substancji czynnej. Po podaniu doustnym dawki 400 mg karbamazepiny (tabletki), średnie maksymalne stężenie niezmięnionej substancji czynnej w osoczu wynosi około 4,5 mikrograma/ml.

W przypadku tabletek CR o zmodyfikowanym uwalnianiu, podawanych jednorazowo i wielokrotnie, maksymalne stężenie substancji czynnej w osoczu jest o 25% mniejsze niż dla tabletek konwencjonalnych; wartości maksymalne osiągnięte są w ciągu 24 godzin. Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu dają statystycznie istotne zmniejszenie wskaźnika zmienności, ale nie powodują istotnego zmniejszenia  $C_{\min}$  w stanie stacjonarnym. Wahania stężeń w osoczu, podczas dawkowania produktu leczniczego Tegretol CR 200 dwa razy na dobę, są niewielkie. Dostępność biologiczna karbamazepiny z produktu leczniczego Tegretol CR 200, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, jest o około 15% mniejsza niż jej dostępność z innych postaci produktu leczniczego Tegretol podawanych drogą doustną.

Stężenie karbamazepiny w osoczu osiąga stan stacjonarny w ciągu około 1 do 2 tygodni.

W indywidualnych przypadkach czas ten zależy od autoindukcji przez karbamazepinę, heteroindukcji przez inne leki indukujące enzymy, stanu pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, dawkowania oraz czasu trwania leczenia.

Stężenia karbamazepiny w osoczu krwi w stanie stacjonarnym, uznawane jako „zakres terapeutyczny”, wykazują znaczne różnice indywidualne: u większości pacjentów odnotowano stężenia w zakresie 4 do 12 mikrogramów/ml, co odpowiada wartości 17 do 50 mikromoli/l. Stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny (czynnego farmakologicznie metabolitu): w przybliżeniu 30% stężeń karbamazepiny.

Spożycie pokarmu nie wpływa w istotny sposób na szybkość i zakres wchłaniania, bez względu na postać produktu leczniczego.

### Dystrybucja

Zakładając, że wchłanianie karbamazepiny jest całkowite, względna objętość dystrybucji wynosi 0,8 do 1,9 l/kg mc.

Karbamazepina przenika przez barierę łożyskową.

Karbamazepina wiąże się z białkami osocza krwi w 70 do 80%. Stężenie nie zmienionej substancji w płynie mózgowo-rdzeniowym i ślinie odpowiada stężeniu nie związanej z białkami substancji w osoczu (20 do 30%). Stwierdzono, że stężenia w mleku kobiecym stanowią 25 do 60% odpowiednich stężeń w osoczu.

### **Metabolizm**

Karbamazepina metabolizowana jest w wątrobie, gdzie głównym szlakiem metabolicznym jest biotransformacja do epoksydu. Powoduje to, że głównymi metabolitami jest pochodna 10,11-trans-diolowa i jej glukuronid. Ustalono, że cytochrom P450 3A4 jest głównym izoenzymem odpowiedzialnym za powstanie 10,11-epoksydu karbamazepiny z karbamazepiny. Enzymem odpowiedzialnym za powstawanie pochodnej 10,11-trans-diolowej z 10,11-epoksydu karbamazepiny jest ludzka mikrosomalna hydrolaza epoksydowa. Innym metabolitem tej przemiany, lecz o mniejszym znaczeniu, jest 9-hydroksymetylo-10-karbamoiloakrydan. Po jednorazowym, doustnym podaniu karbamazepiny, około 30% dawki wykrywa się w moczu w postaci produktów końcowych szlaku przemiany epoksydowej. Inne ważne szlaki metaboliczne karbamazepiny prowadzą do powstania różnych związków monohydroksylowanych oraz N-glukuronidu karbamazepiny wytwarzanego przez UGT2B7.

### **Eliminacja**

Okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionej karbamazepiny, po jednorazowym podaniu doustnym, wynosi przeciętnie 36 godzin, zaś po podaniu wielokrotnym wynosi jedynie 16 do 24 godzin (autoindukcja układu monoooksygenazy wątrobowej), w zależności od czasu trwania leczenia. U pacjentów otrzymujących równocześnie inne leki indukujące enzymy wątrobowe (np. fenytoinę, fenobarbital) stwierdzono, że okres półtrwania wynosi przeciętnie 9 do 10 godzin.

Średni okres półtrwania w osoczu metabolitu, jakim jest 10,11-epoksyd, wynosi około 6 godzin po jednorazowym podaniu doustnym samego epoksydu.

Po jednorazowym przyjęciu doustnym dawki 400 mg karbamazepiny, 72% wydalane jest z moczem, a 28% z kałem. W moczu, około 2% dawki karbamazepiny występuje w postaci nie zmienionej, a około 1% jako czynny farmakologicznie metabolit tj. 10,11-epoksyd.

## **Charakterystyka szczególnych grup pacjentów**

### **Dzieci**

Ze względu na zwiększoną eliminację karbamazepiny, w przypadku dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek karbamazepiny (w mg/kg mc.) niż u dorosłych.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi dorosłymi, farmakokinetyka karbamazepiny nie ulega zmianie.

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek**

Brak danych dotyczących farmakokinetyki karbamazepiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**



U szczurów, którym przez dwa lata podawano karbamazepinę, odnotowano zwiększoną częstość występowania guzów wątroby. Znaczenie tych badań w odniesieniu do ludzi leczonych karbamazepiną, jak dotychczas, nie jest znane. Wyniki badań nad mutagennością, przeprowadzone na bakteriach i ssakach, były negatywne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Krzemionka koloidalna bezwodna,  
etylocelulozy dyspersja wodna,  
celuloza mikrokrystaliczna,  
kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1),  
magnezu stearynian,  
karmeloza sodowa,  
talk.

Skład otoczki:

hypromeloza,  
Cremophor RH 40,  
żelaza tlenek czerwony (E172),  
żelaza tlenek żółty (E172),  
talk,  
tytanu dwutlenek (E171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze do 25°C, w suchym miejscu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii (PVC/PE/PVDC)/Al w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera 50 tabletek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1202

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

31.05.1990/ 29.04.1999/ 28.06.2004/ 12.05.2005/05.06.2008/22.08.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**