

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Timonil 150 retard, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Timonil 300 retard, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Timonil 600 retard, 600 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera: 150 mg, 300 mg lub 600 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Padaczka - napady częściowe proste, napady częściowe złożone, napady uogólnione toniczno-kloniczne (grand mal), mieszane postaci padaczki.
- Nerwoból nerwu trójdzielnego.
- Samoistny nerwoból nerwu językowo-gardłowego.
- Zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym u pacjentów hospitalizowanych.
- Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, szczególnie u pacjentów nie reagujących na terapię związkami litu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie karbamazepiną należy rozpocząć od małej dawki, w zależności od rodzaju choroby, jej przebiegu, indywidualnej dla każdego chorego - po czym powoli zwiększać dawkę, aż do osiągnięcia optymalnej dawki terapeutycznej.

Dawka dobową: 400 - 1200 mg/dobę.

Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 1600 mg/dobę, ponieważ ulegają wówczas nasileniu działania niepożądane. Wskazane jest monitorowanie stężenia karbamazepiny w osoczu, szczególnie w czasie leczenia kilkoma lekami. Empirycznie wyznaczone stężenie terapeutyczne leku w osoczu wynosi: 4 - 12 µg/ml.

W niektórych przypadkach dawka leku może znacząco odbiegać od zalecanych dawek początkowych i podtrzymujących, np. z powodu przyspieszenia metabolizmu wskutek indukcji enzymów lub interakcji leków.

Dawka dobową dzielona jest zwykle na dwie dawki pojedyncze.

U niektórych chorych szczególnie skuteczne działanie lecznicze osiągnięto dzieląc dawkę dobową na 4 - 5 dawek pojedynczych. W przypadkach powyższych mają zastosowanie postaci o bezpośrednim uwalnianiu karbamazepiny.

Leczenie przeciwdrgawkowe

Zaleca się stosowanie karbamazepiny jako pojedynczego leku w leczeniu padaczki (monoterapia). Terapia powinna być prowadzona przez specjalistę neurologa. W przypadku zmiany innego leku

przeciwpadaczkowego na karbamazepinę należy stopniowo zmniejszać dawkę poprzedniego produktu. W leczeniu dorosłych należy stopniowo zwiększać dobową dawkę początkową 300 mg do dawki podtrzymującej 600 - 1200 mg.

Zaleca się następujący schemat dawkowania:

	dawka początkowa mg/dobę w 1 dawce	dawka podtrzymująca mg/dobę w 1 do 2 dawkach podzielonych
Dorośli	300	600 do 1200

W leczeniu początkowym i podtrzymującym dzieci i młodzieży mają zastosowanie postacie konwencjonalne, o bezpośrednim uwalnianiu karbamazepiny (tabletki lub zawiesina doustna). Nie zaleca się stosowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu ze względu na brak dostatecznych danych.

Nerwoból nerwu trójdzielnego, nerwoból nerwu językowo-gardłowego

Dawkę dobową należy zwiększać stopniowo od dawki początkowej 150 - 300 mg do ustąpienia bólu: średnio 300 - 900 mg/dobę w 1-2 dawkach podzielonych. W części przypadków możliwe jest kontynuowanie leczenia przez zastosowanie mniejszej dawki podtrzymującej 300 - 450 mg/dobę w 1 - 2 dawkach podzielonych. W leczeniu osób w podeszłym wieku i wrażliwych dawka początkowa wynosi 150 mg/dobę (rano lub wieczorem).

Zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym u pacjentów hospitalizowanych

Średnia dawka dobową wynosi 600 mg podzielona na dwie dawki pojedyncze. W ciężkich przypadkach można dawkę zwiększyć w pierwszych dniach leczenia do 1200 mg/dobę. W stanie majaczeniowym (*delirium tremens*) nie zaleca się jednoczesnego podawania karbamazepiny i leków uspokajająco-nasennych. Jakkolwiek - gdy wymaga tego sytuacja kliniczna - możliwe jest jednoczesne stosowanie karbamazepiny z innymi lekami do opanowania objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Zaleca się monitorowanie stężenia leku w osoczu. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych w ośrodkowym układzie nerwowym i objawów wegetatywnych (patrz punkt 4.8), zalecana jest wnikliwa obserwacja kliniczna pacjenta.

Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dawka początkowa: 300 mg/dobę (w 1 lub 2 dawkach podzielonych). W razie potrzeby można zwiększyć dawkę do 300 - 450 mg dwa razy na dobę.

Mniejsze dawki zaleca się u pacjentów z chorobami układu krążenia, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz u osób w podeszłym wieku.

Uwaga:

Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia pacjentów chińskiego (Chińczycy Han) oraz tajskiego pochodzenia etnicznego należy zawsze, jeśli to tylko możliwe, przeprowadzić badanie przesiewowe na obecność allelu HLA-B*1502, ponieważ jest to silny czynnik predykcyjny występowania ciężkiej postaci zespołu Stevensa-Johnsona po karbamazepinie (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania i czas trwania terapii

Tabletki Timonil są podzielne. Należy je stosować w trakcie posiłków lub po posiłkach, popijać niewielką ilością płynu lub przyjmować po uprzednim zalaniu tabletek wodą (tabletki utworzą zawiesinę w wodzie). Opóźnione wchłanianie leku w przypadku tabletki o przedłużonym uwalnianiu zostaje utrzymane także po przygotowaniu z tabletki zawiesiny wodnej.

W niektórych przypadkach podzielenie dawki dobowej na 4 - 5 dawek pojedynczych rozłożonych w ciągu doby wiąże się z większą skutecznością leku. W powyższym schemacie dawkowania mają zastosowanie postacie konwencjonalne, o bezpośrednim uwalnianiu karbamazepiny.

Czas trwania terapii jest uzależniony od wskazań oraz od reakcji organizmu pacjenta. W żadnym wypadku nie wolno pacjentowi przerwać leczenia bez porozumienia się z lekarzem prowadzącym.

Terapia przeciwpadaczkowa jest zwykle długotrwała. Decyzję o rozpoczęciu leczenia, czasie trwania oraz o odstawieniu powinien podejmować neurolog.

W momencie osiągnięcia kontroli napadów nie należy bez istotnej potrzeby zmieniać dawek produktu, ze względu na mały wskaźnik terapeutyczny - nawet niewielkie wahania stężenia mogą prowadzić do nawrotu napadów lub wystąpienia objawów niepożądanych.

Decyzję o zakończeniu leczenia można podjąć najwcześniej po dwu-, trzyletnim okresie bez napadów padaczkowych. Lek należy odstawiać stopniowo redukując dawkę w ciągu 1 - 2 lat.

Leczenie nerwobólu trwa kilka tygodni. Należy stosować najmniejszą dawkę o działaniu przeciwbólowym.

Dawkę terapeutyczną należy stopniowo redukować, aby ustalić, czy nie doszło do samoistnej remisji. W przypadku nawrotu bólu należy powrócić do początkowej dawki terapeutycznej.

Podawanie karbamazepiny w profilaktyce napadów w alkoholowym zespole abstynencyjnym u pacjentów hospitalizowanych powinno być zakończone po 7 - 10 dniach przez stopniowe zmniejszanie dawki.

Zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest leczeniem długotrwałym.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na karbamazepinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu
- nadwrażliwość na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- zaburzenia czynności szpiku kostnego w wywiadzie
- zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy)
- ostra porfiria przerywana w wywiadzie
- karbamazepiny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami MAO lub przed upływem co najmniej 14 dni od zakończenia terapii tą grupą leków
- padaczka typu absence - karbamazepina może wywołać napady nieświadomości lub je potęgować

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W następujących sytuacjach Timonil może być stosowany jedynie z zachowaniem szczególnej ostrożności oraz po starannym wyważeniu korzyści i ryzyka terapii:

- zaburzenia hematologiczne (choroby układu krwiotwórczego);
- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (zaburzenia metabolizmu sodu);
- ciężkie zaburzenia czynności serca, wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W przypadku wystąpienia gorączki, bólów gardła, alergicznych reakcji skórnych (wysypka z powiększeniem węzłów chłonnych) i (lub) objawów grypopodobnych w przebiegu leczenia karbamazepiną, pacjent powinien bezzwłocznie zgłosić się do lekarza i przeprowadzić badania morfologii krwi. W przypadku ciężkich reakcji alergicznych, wybroczyn, zmniejszenia liczby czerwonych krwinek poniżej 4 mln/mm³, obniżenia hematokrytu poniżej 32%, zmniejszenia stężenia hemoglobiny poniżej 11 g %, zmniejszenia liczby leukocytów poniżej 2000/mm³, granulocytów poniżej 1000/mm³ lub płytek krwi poniżej 80000/mm³, należy natychmiast odstawić lek.

Nasilająca się wysypka lub ciężkie reakcje skórne, np. zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella (martwica toksyczno-rozplywna naskórka) również wymagają natychmiastowego odstawienia leku.

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.

Pacjent powinien natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pojawią się objawy zapalenia wątroby, takie jak zmęczenie, utrata apetytu, nudności, zażółcenie skóry, powiększenie wątroby. Ze względu na możliwość wystąpienia powyższych działań niepożądanych i reakcji nadwrażliwości należy regularnie - zwłaszcza w długotrwałym leczeniu - kontrolować morfologię krwi oraz parametry czynnościowe wątroby i nerek. Stężenie karbamazepiny i - w przypadku leczenia skojarzonego - innych leków przeciwpadaczkowych powinno być stale monitorowane, i dawki korygowane stosownie do stanu klinicznego pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną zaleca się badanie morfologii krwi i parametrów czynnościowych wątroby. Wskazane jest regularne przeprowadzanie tych badań – w pierwszym miesiącu leczenia, co tydzień, a następnie, co miesiąc. Po sześciomiesięcznym leczeniu wystarczające są 2 - 4 kontrole w ciągu roku.

U pacjentów chorych na jaskrę wskazane są regularne pomiary ciśnienia śródgałkowego.

Gdy zachodzi potrzeba zmiany karbamazepiny na inny lek przeciwpadaczkowy, karbamazepinę należy odstawiać stopniowo i powoli wprowadzać inny lek.

Wskazane jest regularne kontrolowanie stężenia karbamazepiny w osoczu.

Wykazano, że u osób chińskiego (Chińczycy Han) oraz tajskiego pochodzenia etnicznego obecność allelu HLA-B*1502 jest silnie powiązana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich postaci zmian skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS) pod wpływem przyjmowania karbamazepiny. Jeśli tylko jest to możliwe, osoby te powinny zostać poddane badaniom przesiewowym na obecność tego allelu przed pierwszym zastosowaniem karbamazepiny. Jeśli u osób tych test wypadnie dodatnio, nie należy stosować karbamazepiny, chyba że nie ma żadnej innej opcji terapeutycznej. Pacjenci, u których wynik testu na obecność HLA-B*1502 jest ujemny, charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia SJS, jednakże w bardzo rzadkich przypadkach w tej grupie mogą również wystąpić reakcje skórne. Ze względu na brak pełnych danych nie da się ostatecznie wyjaśnić, czy podwyższone ryzyko obejmuje wszystkie osoby pochodzące z Azji Południowo-Wschodniej. Udowodniono, że obecność allelu HLA-B*1502 nie wiąże się z częstszym występowaniem SJS u osób pochodzenia kaukaskiego.

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

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

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Karbamazepiny nie należy stosować równocześnie z inhibitorami MAO, podawanie karbamazepiny można rozpocząć po upływie co najmniej 2 tygodni od zakończenia stosowania leków z tej grupy.

Alkohol może nasilać działania niepożądane karbamazepiny, dotyczące ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego pacjent nie powinien spożywać alkoholu podczas leczenia karbamazepiną.

Wpływ karbamazepiny na stężenie innych leków w osoczu

Karbamazepina może zwiększać aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby, a tym samym zmniejszać stężenie innych leków w osoczu. Jednoczesne podawanie karbamazepiny i niżej wymienionych substancji czynnych może wymagać zmiany ich dawkowania, stosownie do stanu klinicznego: klobazam, klonazepam, etosuksymid, prymidon, lamotrygina, kwas walproinowy, alprazolam, kortykosteroidy (np. prednizolon,

deksametazon), cyklosporyna, digoksyna, doksycyklina, felodypina, haloperydol, imipramina, metadon, teofilina, leki przeciwzakrzepowe jak warfaryna, fenpropakumon, dikumarol oraz hormonalne środki antykoncepcyjne. Wskutek osłabienia działania hormonów zawartych w doustnych środkach antykoncepcyjnych może wystąpić krwawienie lub plamienie z układu rodowego. Zaleca się w związku z tym inne niehormonalne środki zapobiegania ciąży.

Karbamazepina może powodować zarówno zmniejszenie jak i zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, wskutek czego może dojść - w wyjątkowych przypadkach - do wystąpienia stanów splątania lub nawet śpiączki.

Zmniejszenie stężenia karbamazepiny w osoczu

Stężenie karbamazepiny może ulec zmniejszeniu pod wpływem następujących leków: fenobarbital, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy, teofilina oraz pod wpływem jednoczesnego stosowania ziołowego preparatu będącego wyciągiem z ziela dziurawca. Z drugiej strony kwas walproinowy i prymidon mogą zwiększać w osoczu stężenie czynnego farmakologicznie metabolitu 10,11-epoksykarbamazepiny. Ze względu na interakcje, szczególnie w czasie stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych, zaleca się kontrolowanie stężeń leków w osoczu i modyfikowanie dawkowania karbamazepiny.

Zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu

Następujące substancje czynne mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu: antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, jozamycyna), izoniazyd, antagoniści wapnia (werapamil, diltiazem), acetazolamid, dekstropropoksyfen/propoksyfen, wiloksazylna, danazol, nikotynamid (w dużych dawkach u dorosłych), leki przeciwgrzybicze - pochodne triazolu (itakonazol, flukonazol) lub pochodne imidazolu (ketokonazol) i prawdopodobnie cymetydyna oraz dezypramina.

Inne interakcje

Równoczesne podawanie karbamazepiny i neuroleptyków lub metoklopramidu może powodować występowanie niepożądanych objawów neurologicznych (patrz punkt 4.8).

Z drugiej strony karbamazepina może zmniejszać stężenie neuroleptyków i osłabiać ich skuteczność terapeutyczną, co może wymagać zwiększenia dawki neuroleptyków.

Podkreślić należy, że równoczesne podawanie litu i karbamazepiny może spotęgować działanie neurotoksyczne obu substancji czynnych. Gdy zachodzi konieczność ich jednoczesnego stosowania należy kontrolować stężenia leków w osoczu. Należy zwracać uwagę na następujące objawy neurotoksyczności: zaburzenia chodu i ruchów (ataksja), oczopląs poziomy, wzmożenie odruchów, drżenia włókienkowe mięśni.

Pod wpływem karbamazepiny może ulec spotęgowaniu toksyczne działanie izoniazylu na wątrobę. Jednoczesne podawanie karbamazepiny i niektórych leków moczopędnych (np. hydrochlorotiazyd, furosemid) może doprowadzić do zmniejszenia stężenia sodu w surowicy krwi.

Karbamazepina może zaburzać działanie leków zwiotczających mięśnie (np. pankuronium) i skracać przez to czas blokady połączeń nerwowo-mięśniowych. Pacjentów leczonych tymi lekami należy objąć wnikliwą obserwacją i w razie potrzeby zwiększyć dawki stosowanych preparatów.

Podczas równoczesnego podawania izotretynoiny i karbamazepiny, należy kontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu.

Karbamazepina prawdopodobnie wzmacnia metabolizm hormonów tarczycy i zwiększa zapotrzebowanie na nie w niedoczynności tarczycy. U pacjentów otrzymujących leki substytucyjne, należy oznaczyć stężenia hormonów na początku leczenia karbamazepiną i po jego zakończeniu. Dawkę hormonów tarczycy w razie konieczności należy modyfikować.

Równoczesne przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych typu inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyna) może doprowadzić do objawów toksyczności (zespół serotoninowy).

4.6. Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią

Karbamazepina może być stosowana w okresie ciąży jedynie po rozważeniu korzyści i ryzyka związanego z leczeniem karbamazepiną.

Nie można wykluczyć zagrożenia. Odpowiednich badań u ludzi nie przeprowadzono, badania na

zwierzętach wskazują na istnienie ryzyka. Mimo to potencjalne korzyści ze stosowania leku mogą w określonych przypadkach uzasadniać jego zastosowanie.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić konieczność planowania ciąży i szczególnej kontroli przebiegu ewentualnej ciąży.

Kobietom w wieku rozrodczym karbamazepinę należy podawać w monoterapii, jeśli to tylko możliwe, ponieważ ryzyko wystąpienia wad u płodu jest zwiększone w przypadku terapii skojarzonej.

W przypadku rozpoczynania terapii u osoby ciężarnej lub kontynuacji leczenia kobiety, która zaszła w ciążę w trakcie leczenia karbamazepiną, dawkę należy ustalić na najniższym poziomie terapeutycznym (równoznacznym z kontrolą napadów), zwłaszcza między 20 a 40 dniem ciąży. Przyczyną wad rozwojowych są prawdopodobnie maksymalne stężenia leku w osoczu, więc dawkę dobową należy podzielić na kilka małych dawek pojedynczych rozłożonych w ciągu doby, zwłaszcza w wyżej wspomnianym okresie krytycznym. Wskazane jest monitorowanie stężenia leku w osoczu i utrzymanie go w dolnym zakresie terapeutycznym (3 - 7 µg/ml). Należy unikać w okresie ciąży terapii skojarzonej, ponieważ ryzyko powstania wad rozwojowych zwiększa się w przypadku jednoczesnego przyjmowania kilku leków przeciwpadaczkowych. Wady rozwojowe związane ze stosowaniem karbamazepiny to m.in. rozszczep kręgosłupa.

Opracowano dane dotyczące stosowania leku w pierwszym trymestrze ciąży u ponad 500 kobiet.

Opisano wystąpienie wad wrodzonych u płodu - nie wiadomo dotąd, w jakim zakresie karbamazepina jest odpowiedzialna za powstanie tych wad; nie można wykluczyć wpływu choroby lub czynników genetycznych. Na podstawie różnych badań epidemiologicznych stwierdzono, że ryzyko wystąpienia rozszczepu kręgosłupa wynosi 1%.

Ze względu na działanie karbamazepiny indukujące enzymy mikrosomalne wątroby korzystne jest podawanie kwasu foliowego kobietom przed zajściem w ciążę i w okresie ciąży. Zalecane jest także podawanie witaminy K₁ ciężarnej w ostatnich tygodniach ciąży oraz noworodkowi.

Karbamazepina i jej aktywny metabolit przenikają do mleka matki, ale w małych ilościach. Jedynie po stwierdzeniu zmniejszenia przyrostu masy ciała noworodka lub zwiększonej senności, należy zaniechać karmienia piersią.

4.7. Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych

Karbamazepina może ograniczać sprawność psychofizyczną i zdolność aktywnego uczestnictwa w ruchu drogowym lub obsługi maszyn wskutek działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, sennaść, zmęczenie) na początku terapii, gdy stosuje się duże dawki i (lub) podczas skojarzenia karbamazepiny z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, również w przypadku równoczesnego spożycia alkoholu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania karbamazepiny nie występują u wszystkich chorych. Występują częściej w przypadkach leczenia kilkoma lekami i pojawiają się zwykle w początkowym okresie terapii.

Ośrodkowy układ nerwowy

Często mogą występować: sennaść, uspokojenie, zaburzenia koordynacji ruchowej (niezborność), bóle głowy oraz - zwłaszcza u osób w podeszłym wieku stany splątania i pobudzenia.

Notowano pojedyncze przypadki zachowań agresywnych, stanów depresyjnych, trudności w logicznym myśleniu, osłabienia napędu, omamów i szumów usznych. Karbamazepina może uaktywnić utajone zaburzenia psychiczne.

Rzadko występują ruchy mimowolne (np. grubofaliste trzepoczące drżenie rąk, tiki i oczopląs). Ponadto u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z uszkodzeniami mózgu mogą wystąpić: dyskinezy w obrębie twarzy (mimowolne ruchy mięśni w okolicy ust, grymasy, zniekształcenie rysów twarzy), choreoatetozą. W pojedynczych przypadkach obserwowane były zaburzenia mowy, czucia, osłabienie mięśni, zapalenie nerwów obwodowych, niedowład kończyn dolnych oraz zaburzenia smaku.

Większość objawów niepożądanych ustępowała samoistnie po 8 - 14 dniach lub po czasowym zmniejszeniu dawki. Z tego też względu dawkę należy zwiększać stopniowo.

Układ pokarmowy

Czasami występuje brak apetytu, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności i wymioty, rzadziej biegunka lub zaparcie. W pojedynczych przypadkach obserwowano bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (zapalenie dziąseł, języka). Objawy te ustąpiły samoistnie po 8 - 14 dniach lub po czasowym zmniejszeniu dawki. Można im zapobiec przez powolne zwiększanie dawki.

Niezbyt często obserwuje się zmiany wyników prób czynnościowych wątroby, rzadko rozwija się żółtaczka, w pojedynczych przypadkach wystąpiło zapalenie wątroby (cholestatyczne, ziarniniakowate, mięszone mieszane). Donoszono o występowaniu zapalenia trzustki.

Układ krążenia

Bradykardia, zaburzenia rytmu serca i nasilenie choroby niedokrwiennej serca - występują bardzo rzadko, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub z chorobami serca w wywiadzie. Rzadko obserwowano blok przedsionkowo-komorowy, w pojedynczych przypadkach z omdleniem, wzrost lub obniżenie ciśnienia tętniczego. Po podaniu dużych dawek może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego. Odnotowano zaburzenia zatorowo-zakrzepowe (zakrzepowe zapalenie żył, zakrzep z zatorami oraz zakrzepicę).

Układ krwiotwórczy

Mogą wystąpić zmiany morfologii krwi, takie jak: leukocytoza, eozynofilia lub leukopenia, trombocytopenia. W świetle piśmiennictwa najczęściej występuje niegroźna leukopenia, która jest przejściowa w 10% przypadków oraz trwała, oporna w 2%. Są pojedyncze doniesienia o zagrażających życiu zaburzeniach, takich jak: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna lub megaloblastyczna. Może wystąpić powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony. Leczenie karbamazepiną należy przerwać w przypadku leukopenii i (lub) wystąpienia wysypki alergicznej i gorączki (patrz punkt 4.4).

Układ moczowo-płciowy

Mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, częściowo wskutek antydiuretycznego działania karbamazepiny, takie jak białkomocz, krwiomocz, skąpomocz, z niewydolnością nerek włącznie oraz zaburzenia oddawania moczu (bolesne, częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu). W pojedynczych przypadkach występowała impotencja i zmniejszenie popędu płciowego.

Skóra i błony śluzowe, układ naczyniowy

Obserwowane były skórne reakcje uczuleniowe przebiegające z gorączką lub bez gorączki, takie jak pokrzywka, świąd, uczulenie na światło słoneczne, w pojedynczych przypadkach: złuszczone zapalenie skóry, erytrodermia, zespół Lyella, rumień wysiękowy wielopostaciowy i rumień guzowaty, zespół Stevensa-Johnsona, liszaj rumieniowaty rozsiany, łysienie i pocenie się, zapalenie naczyń.

Narząd wzroku

Może wystąpić: zapalenie spojówek, przejściowe zaburzenia widzenia (zaburzenia akomodacji, podwójne widzenie). Pacjentom z jaskrą należy regularnie mierzyć ciśnienie śródgąłkowe. Opisano pojedyncze przypadki zmętnienia soczewki oka.

Układ oddechowy

Opisano pojedyncze przypadki reakcji uczuleniowych przebiegających z gorączką, dusznością, zapaleniem płuc lub włóknieniem płuc.

Układ mięśniowo-szkieletowy

Mogą wystąpić bóle stawów, mięśni oraz skurcz mięśni ustępujące po odstawieniu leku.

Przemiana materii, układ dokrewny, gospodarka wodno-elektrolitowa

Wskutek działania antydiuretycznego (zmniejszenie wydzielenia moczu) karbamazepiny sporadycznie

obserwowano wystąpienie hiponatremii z wymiotami, bólami głowy, splątaniem. Znane są pojedyncze przypadki obrzęków oraz zwiększenia masy ciała. Karbamazepina może zmniejszać stężenie wapnia w surowicy krwi przez przyspieszenie metabolizmu 25-hydroksycholekalcyferolu. Prowadzi to w pojedynczych przypadkach do osteomalacji (rozmiękania kości).

Może wystąpić ginekomastia oraz mlekotok.

Parametry czynnościowe tarczycy: T₃, T₄, TSH i FT₄ mogą ulec zmianie, zwłaszcza podczas terapii skojarzonej.

W dwóch przypadkach wystąpiła ostra porfiria przerywana.

Reakcje nadwrażliwości

Rzadko występują reakcje uczuleniowe typu późnego z gorączką, wysypką skórą, zapaleniem naczyń, powiększeniem węzłów chłonnych, bólami stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony oraz zmienionymi parametrami czynnościowymi wątroby. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i dotyczyć także innych narządów (płuca, nerki, trzustka, mięsień sercowy). Obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich uogólnionych reakcji alergicznych z aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, miokloniami, eozynofilią.

4.9. Przedawkowanie

Należy rozważyć możliwość zatrucia kilkoma środkami, np. samobójczego zażycia kilku leków.

Zatrucie karbamazepiną występuje dopiero po zażyciu bardzo dużych dawek leku (4 - 20 g; stężenie leku w surowicy wynosi zawsze powyżej 20 µg/ml).

Odnotowano zatrucia śmiertelne (po przypadkowym przyjęciu karbamazepiny lub w celach samobójczych). Przypadkowe lub podjęte w celach samobójczych zażycie dawki powodowało, że stężenie karbamazepiny w osoczu wynosiło 38 µg/ml i nie doprowadziło do zgonu.

Objawy zatrucia

Po przedawkowaniu karbamazepiny mogą nasilić się działania niepożądane: zawroty głowy, ataksja, senność, osłupienie, nudności, wymioty, niepokój, splątanie, ruchy mimowolne, rozszerzenie źrenic, oczośląs, nagłe zaczerwienienie twarzy, zatrzymanie moczu, sinica, opistotonus, osłabienie lub wygórowanie odruchów. Dodatkowo mogą wystąpić: drżenia, pobudzenie, drgawki toniczno-kloniczne, zaburzenia sercowo-naczyniowe (najczęściej spadek ciśnienia tętniczego, rzadko nadciśnienie tętnicze), tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy, utrata świadomości, zatrzymanie oddechu i nagłe zatrzymanie krążenia.

Mogą wystąpić zaburzenia rytmu w zapisie EEG oraz zaburzenia rytmu serca i przewodzenia w EKG. W pojedynczych przypadkach obserwowano: leukocytozę, leukopenię, neutropenię, glukozurię, acetonurię.

Postępowanie w zatruciach

Brak dotąd specyficznej odtrutki do leczenia ostrych zatruc karbamazepiną. Leczenie objawowe polega na usunięciu trucizny przez wywołanie wymiotów i (lub) płukaniu żołądka i ograniczeniu wchłaniania przez wczesne podanie np. węgla aktywowanego lub środków przeczyszczających. Wskazana jest wnikliwa obserwacja i podtrzymywanie czynności życiowych (monitorowanie czynności serca, poziomu karbamazepiny w osoczu, wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej). W napadach drgawek należy podać leki przeciwdrgawkowe. Nie zaleca się stosowania barbituranów ze względu na ryzyko zaburzeń oddychania zwłaszcza u dzieci.

Wymuszona diureza, dializa pozaustrojowa i otrzewnowa są mało skuteczne, ze względu na duży stopień wiązania karbamazepiny z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, Kod ATC: N 03 AF 01.

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Karbamazepina jest pochodną dibenzoazepiny. Substancja czynna wykazuje podobieństwa farmakologiczne do fenytoiny. Mechanizm działania leku nie został w pełni wyjaśniony. Przepuszczalny mechanizm działania może być zróżnicowany na dwa podstawowe mechanizmy działania leku:

- a) Działanie karbamazepiny na neuronalne kanały sodowe w celu zmniejszenia utrzymujących się, powtarzających się potencjałów czynnościowych o wysokiej częstotliwości. Główny mechanizm działania karbamazepiny polega na zmianie zdolności neuronu do wywoływania potencjałów czynnościowych o wysokiej częstotliwości poprzez zwiększenie inaktywacji kanałów sodowych. Karbamazepina ogranicza utrzymujące się, powtarzające się potencjały czynnościowe o wysokiej częstotliwości kanałów sodowo-zależnych poprzez inaktywację kanałów sodowych, powodując czynnościowo- i potencjałozależny blok kanałów sodowych. Dlatego też karbamazepina bardziej efektywnie działa na zdepolaryzowane neurony, gdyż większość kanałów jest inaktywnych.
- b) Działanie karbamazepiny na przewodzenie synaptyczne
Podobnie jak fenytoina, karbamazepina hamuje przewodzenie synaptyczne poprzez działanie na presynaptyczne kanały sodowe. Poprzez ich blok karbamazepina zmniejsza aktywność potencjałozależnych kanałów wapniowych.

W większych stężeniach karbamazepina modyfikuje metabolizm kwasu γ -aminomasłowego i przypuszczalnie również transmisję katecholaminową. Dlatego też lek ten ma właściwości psychotropowe.

Działanie przeciwbólne w nerwobólach nerwu trójdzielnego prawdopodobnie jest wynikiem hamowania przewodzenia synaptycznego bodźców w jądrze rdzeniowym nerwu trójdzielnego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i stężenie w osoczu

Po podaniu doustnym, karbamazepina w zależności od postaci, ulega stosunkowo powolnemu i niemal całkowitemu wchłonięciu.

Okres półtrwania wynosi przeciętnie 8,5 godziny i wykazuje bardzo duże zróżnicowanie osobnicze (1,7 - 12,0 godzin). Po przyjęciu jednorazowej dawki leku, maksymalne stężenie leku w osoczu zostaje osiągnięte, w zależności od postaci leku, między 4 a 16 godziną (w bardzo rzadkich przypadkach po 35 godzinach) od podania produktu u osób dorosłych, natomiast u dzieci po 4 - 6 godzinach.

Stężenia karbamazepiny w osoczu nie są zależne liniowo od dawki i w górnym zakresie dawek, krzywa stężenia leku we krwi wykazuje spłaszczony przebieg. Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte szybciej po podaniu zawiesiny niż po przyjęciu tabletek lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Stężenia karbamazepiny w osoczu po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu są mniejsze niż w przypadku tabletek.

Stan stacjonarny osiągnięty zostaje po 2 - 8 dniach. Brak ścisłej korelacji pomiędzy dawką karbamazepiny i stężeniem w osoczu w stanie stacjonarnym.

W stanie stacjonarnym wahania stężeń karbamazepiny i jej metabolitu 10,11-epoksykarbamazepiny w osoczu, gdy przerwy w podawaniu leku wynoszą 8 - 12 godzin, są małe.

W badaniach dotyczących terapeutycznych i toksycznych stężeń karbamazepiny ustalono, że opanowanie napadów można uzyskać, gdy stężenie leku w osoczu wynosi 4 -12 $\mu\text{g/ml}$. Gdy stężenie leku wynosiło powyżej 20 $\mu\text{g/ml}$ następowało nasilenie choroby. Uśmierzenie bólu w nerwobólach nerwu trójdzielnego osiągnano, gdy stężenia wynosiły 5 - 18 $\mu\text{g/ml}$.

Stężenie progowe, które powoduje wystąpienie działań niepożądanych, wynosi około 8 - 9 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja i wiązanie z białkami

Objętość dystrybucji u człowieka wynosi 0,8 - 1,9 l/kg.

Karbamazepina jest wiązana przez białka osocza w 70 - 80%. Udział karbamazepiny niezwiązanej jest stały do stężenia 50 µg/ml. Farmakologicznie czynny metabolit 10,11-epoksyd karbamazepiny jest związany z białkami osocza w 48 - 53%.

Podczas stosowania karbamazepiny z innymi lekami należy brać pod uwagę interakcje (patrz punkt 4.5).

Stężenie karbamazepiny w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 33% stężenia w osoczu. Stężenie karbamazepiny w ślinie odpowiada stężeniu wolnej substancji macierzystej i pozostaje w dobrej korelacji ze stężeniem w osoczu (około 20-30%). Wartość stężenia karbamazepiny w ślinie po przemnożeniu przez 4 może służyć do szacunkowego określania stężenia karbamazepiny w osoczu.

Karbamazepina przenika barierę łożyskową, przenika do mleka matki (stężenie w mleku stanowi około 58% stężenia w osoczu). U niemowlęcia karmionego piersią stężenie w osoczu krwi może odpowiadać stężeniu leku w mleku matki.

Metabolizm

Karbamazepina podlega w wątrobie procesom: utleniania, dezaminacji, hydroksylacji oraz sprzęganiu z kwasem glukuronowym.

W moczu człowieka zidentyfikowano dotąd 7 metabolitów karbamazepiny.

Największy udział ilościowy ma nieczynna farmakologicznie trans-10,11-dihydroksy-10,11-dihydrokarbamazepina, podczas gdy 0,1 do 2% stanowi 10,11-epoksyd karbamazepiny, który wykazuje działanie przeciwdrgawkowe.

Okres półtrwania, wydalanie

Okres półtrwania karbamazepiny podanej w dawce jednorazowej wynosi około 36 godzin (18 - 65 godzin). W leczeniu długotrwałym okres półtrwania krótszy jest o około 50% (10 - 20 godzin) wskutek indukcji enzymatycznej. Okresy półtrwania w przypadku jednoczesnego stosowania karbamazepiny z innym lekiem przeciwpadaczkowym są krótsze niż w monoterapii (odpowiednio 6 - 10 godzin oraz 11 - 13 godzin), u dzieci są krótsze niż u dorosłych, u noworodków dłuższe niż u niemowląt.

Klirens osoczowy wynosi u osób zdrowych około $19,8 \pm 2,7$ ml/godz./kg, u pacjentów poddanych monoterapii $54,6 \pm 6,7$ ml/godz./kg, a u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu $113,3 \pm 33,4$ ml/godz./kg.

Po jednorazowym podaniu doustnym, około 72% dawki zostaje wydalone w postaci metabolitów przez nerki. Pozostałe 28% zostaje wydalone z kałem, w tym mała część w postaci niezmienionej. Jedynie 2 - 3% podanej dawki wydalone jest z moczem jako niezmieniona karbamazepina.

Dostępność biologiczna

Biodostępność w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest mniejsza niż biodostępność innych postaci (biodostępność całkowita karbamazepiny podanej w preparatach doustnych wynosi 58 - 85%).

W 1995 roku przeprowadzono badanie biodostępności obejmujące 12 zdrowych ochotników, mężczyzn w wieku 23 - 31 lat (średnia wieku 27 lat). Po podaniu pojedynczej dawki: 1 tabletka Timonil 600 retard lub 1½ tabletki produktu referencyjnego uzyskano następujące wyniki:

	Timonil 600 retard	produkt referencyjny
Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) $\mu\text{g/ml}$	$3,4 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,5$
Czas maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) h	$27,7 \pm 7,9$	$27,3 \pm 8,6$
Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC)	$259 \pm 73,5$	$240 \pm 60,3$

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Po podaniu szczurom karbamazepiny w dawce 50, 100 i 200 mg/kg masy ciała na dobę, doustnie przez okres 24 tygodni nie stwierdzono żadnych zmian degeneracyjnych narządów. Po podaniu psom doustnie dawki 100 mg/kg masy ciała na dobę przez 52 tygodnie nie stwierdzono żadnych oznak działania toksycznego.

Potencjalne działanie mutagenne i kancerogenne

W próbach *in vitro* i w badaniach na zwierzętach nie uzyskano żadnych danych, wskazujących na mutagenne działanie karbamazepiny.

W czasie dwuletniego podawania szczurom karbamazepiny zwiększeniu uległa częstość występowania raka pierwotnego wątroby (*hepatoma*) przy końcu fizjologicznego okresu życia. Brak dowodów na to, że obserwacje te mogą mieć znaczenie w przypadku terapeutycznego zastosowania karbamazepiny u człowieka.

Wpływ na płodność

Analiza wszystkich wyników badań teratologicznych poczynając od 1963 roku nie wskazuje na działanie teratogenne karbamazepiny u zwierząt laboratoryjnych. Nowsze badania potwierdziły, że karbamazepina w przeciwieństwie do innych leków przeciwpadaczkowych, nie wykazuje żadnych właściwości teratogennych u myszy, gatunku szczególnie wrażliwego na działanie karbamazepiny. Dopiero po zastosowaniu dawek toksycznych zarówno dla ciężarnych samic jak i płodów, stwierdzono małą częstość występowania uszkodzeń płodu (np. rozszczep podniebienia). Stwierdzono, że u szczurów karbamazepina (także w dużych dawkach) nie wpływa na płodność, implantację oraz zdolność do życia zarodków, płodów i noworodków szczurzych.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), talk, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, woda oczyszczona.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres trwałości

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25⁰C w suchym miejscu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

30, 50 lub 100 tabletek pakowanych w blistry Al/PVC (po 10 tabletek w blistrze).

6.6. Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214, D-22335 Hamburg, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Timonil 150 retard: Pozwolenie nr: 7510
Timonil 300 retard: Pozwolenie nr: 7512
Timonil 600 retard: Pozwolenie nr: 7513

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

03.02.1998 / 02.04.2003 / 04.11.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.....

2010 -09- 15

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15