

## 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

Timonil 150 retard: jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera: 150 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Timonil 300 retard: jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera: 300 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Timonil 600 retard: jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera: 600 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Timonil 150 retard

Okrągłe, białe, płaskie tabletki z krzyżującymi się 2 rowkami z obu stron i z wystającą krawędzią. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Timonil 300 retard

Okrągłe, białe, płaskie tabletki z krzyżującymi się 2 rowkami z obu stron i z wystającą krawędzią. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Timonil 600 retard

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki z rowkiem z obu stron i z wystającą krawędzią. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- Padaczka - napady częściowe proste, napady częściowe złożone, napady uogólnione toniczno-kloniczne (grand mal), mieszane postacie 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 pacjenta - po czym powoli zwiększać dawkę, aż do osiągnięcia optymalnej dawki terapeutycznej.

Dawka dobową: 400 mg do 1200 mg na dobę.

Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 1600 mg na 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 pacjentów szczególnie skuteczne działanie lecznicze osiągnięto dzieląc dawkę dobową na 4 - 5 dawek pojedynczych. W przypadkach powyższych mają zastosowanie postacie o bezpośrednim uwalnianiu karbamazepiny.

### Dawkowanie

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

Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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

#### Dzieci i młodzież

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 mg do 300 mg do ustąpienia bólu: średnio 300 mg do 900 mg na dobę w 1-2 dawkach podzielonych. W części przypadków możliwe jest kontynuowanie leczenia przez zastosowanie mniejszej dawki podtrzymującej 300 mg do 450 mg na dobę w 1 - 2 dawkach podzielonych. W leczeniu osób w podeszłym wieku i wrażliwych dawka początkowa wynosi 150 mg na 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 na 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 na 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:

Zawsze gdy jest to możliwe, przed rozpoczęciem 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 wywołanego przyjmowaniem karbamazepiny (Patrz informacje dotyczące badań genetycznych oraz reakcji skórnych w punkcie 4.4).

#### Sposób podawania

Tabletki Timonil retard są podzielne. Należy je stosować w trakcie posiłków lub po posiłkach, popijając 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 substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- nadwrażliwość na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne;
- istniejące uszkodzenia szpiku kostnego i uszkodzenia szpiku kostnego w wywiadzie;
- zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy);
- porfiria wątrobowa lub nawet porfiria wątrobowa w wywiadzie (np. ostra przerywana porfiria, porfiria

- mieszana, porfiria skórna późna)
- jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO lub w ciągu 14 dni od zakończenia stosowania inhibitorów MAO;
- padaczka typu absence - karbamazepina może wywołać napady nieświadomości lub je potęgować;
- jednoczesne stosowanie worykonazolu, ponieważ u pacjentów może nie wystąpić odpowiedź na leczenie tym produktem leczniczym.

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

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

- wcześniejsze lub obecne zaburzenia hematologiczne (choroby układu krwiotwórczego);
- reakcje hematologiczne na inne produkty lecznicze w wywiadzie;
- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (zaburzenia metabolizmu sodu);
- ciężkie zaburzenia czynności serca, wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.8);
- w przypadku pacjentów z dystrofią miotoniczną, ponieważ nieprawidłowości przewodzenia w sercu często występują w tej grupie pacjentów.

#### Dzieci i młodzież

Należy pamiętać o zaleceniach dotyczących stosowania postaci karbamazepiny o natychmiastowym uwalnianiu u dzieci i młodzieży podanych w punkcie 4.2.

W przypadku wystąpienia gorączki, bólów gardła, alergicznych reakcji skórnych (wysypka z powiększeniem węzłów chłonnych) i (lub) objawów grypopodobnych w przebiegu leczenia karbamazepiną należy poinstruować pacjenta, aby bezzwłocznie zgłosił się do lekarza i przeprowadził badania morfologii krwi.

Leczenie karbamazepiną należy natychmiast przerwać w przypadku

- ciężkich reakcji alergicznych
- wystąpienia wybroczyn
- zmniejszenia liczby czerwonych krwinek poniżej 4 mln/mm<sup>3</sup>
- obniżenia hematokrytu poniżej 32%
- zmniejszenia stężenia hemoglobiny poniżej 11 g %
- zmniejszenia liczby leukocytów poniżej 2000/mm<sup>3</sup>
- zmniejszenia liczby granulocytów poniżej 1000/mm<sup>3</sup>
- zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 80000/mm<sup>3</sup>
- objawowych anomalii morfologii krwi.

U pacjentów z nadwrażliwością na okskarbazepinę, fenytoinę, fenobarbital lub lamotryginę Timonil retard należy podawać wyłącznie po przeprowadzeniu dokładnej oceny potencjalnego ryzyka i przewidywanych korzyści, ponieważ u takich pacjentów istnieje większe ryzyko wystąpienia nadwrażliwości również na karbamazepinę. Jeśli wystąpią oznaki lub objawy nadwrażliwości, należy niezwłocznie odstawić karbamazepinę.

Pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, należy poinformować, że około 25 do 30% z nich może doświadczyć reakcji nadwrażliwości na okskarbazepinę. Ryzyko nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy karbamazepiną i fenobarbitalem lub fenytoiną wynosi około 75%. Może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa pomiędzy karbamazepiną a fenytoiną.

Pacjenta należy poinstruować, aby bezzwłocznie skontaktował się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią 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.

#### *Reakcje skórne:*

Podczas leczenia karbamazepiną zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle ich monitorować w kierunku reakcji skórnych. Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Jeśli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzykami, lub zmiany na błonach śluzowych), należy przerwać leczenie karbamazepiną.

Najlepsze rezultaty w leczeniu zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka uzyskuje się po wczesnym rozpoznaniu i niezwłocznym przerwaniu stosowania podejrzewanych leków. Wczesne przerwanie leczenia jest powiązane z lepszym rokowaniem.

Jeśli podczas stosowania karbamazepiny u pacjenta wystąpił zespół Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka, nie wolno u tego pacjenta w żadnym czasie ponownie rozpoczynać stosowania karbamazepiny.

Podczas leczenia karbamazepiną zgłaszano ciężkie, a niekiedy śmiertelne, przypadki wystąpienia reakcji skórnych, włączając toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona. Jak się szacuje, w krajach zamieszkiwanych głównie przez ludność rasy kaukaskiej działania te występują u 1-6 na 10 000 nowych pacjentów otrzymujących karbamazepinę, ale w niektórych krajach azjatyckich ryzyko jest oceniane na około 10 razy większe.

Coraz więcej dowodów wskazuje na rolę różnych alleli *HLA* w predysponowaniu do występowania niepożądanych reakcji ze strony układu immunologicznego (patrz punkt 4.2).

#### *Allel HLA-B\*1502 –u pacjentów w populacji chińskiej, tajskiej oraz innej azjatyckiej*

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

Niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko poważnych stanów toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka i (lub) zespołu Stevensa-Johnsona związanych ze stosowaniem karbamazepiny u pacjentów z pozostałych azjatyckich populacji. Ze względu na powszechne występowanie u nich tego allelu (powyżej

15% na Filipinach i w Malezji), należy rozważyć przeprowadzenie testów genetycznych na obecność allelu *HLA-B\*1502* u pacjentów z zagrożonych populacji.

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

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

Niektóre dane sugerują związek między występowaniem allelu *HLA-A\*3101* i zwiększonym ryzykiem wywołanych przez karbamazepinę niepożądanych reakcji skórnych, włączając zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi lub mniej uciążliwą – ostrą uogólnioną osutkę krostkową oraz wysypkę grudkowo-plamistą (patrz punkt 4.8) u osób pochodzenia europejskiego lub Japończyków.

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

Obecność allelu *HLA-A\*3101* może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych (głównie łżejszych) 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%.

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

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

Ostrzeżenie: Timonil retard można stosować wyłącznie w warunkach szpitalnych we wskazaniu „Zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym”. Należy zauważyć, że działania niepożądane powodowane przez karbamazepinę w leczeniu alkoholowego zespołu abstynencyjnego są podobne i mogą być mylone z objawami zespołu abstynencyjnego.

W celu zapobieżenia niepożądanym interakcjom leków (patrz punkt 4.5) w sytuacji gdy, w wyjątkowych przypadkach, Timonil retard ma być podawany w skojarzeniu z litem, ponieważ stosowanie litu w monoterapii jest nieskuteczne w profilaktyce faz maniakalno-depresyjnych, należy zapewnić: aby określone stężenie karbamazepiny w osoczu (8 µg/ml) nie było przekraczane, aby stężenie litu było utrzymywane w obrębie niskiego stężenia terapeutycznego (od 0,3 do 0,8 mmol/l) oraz, aby leczenie neuroleptykami zostało przerwane co najmniej na 8 tygodni wcześniej i nie było stosowane jednocześnie.

W związku z możliwością wystąpienia uczulenia na światło podczas leczenia karbamazepiną pacjenci powinni pamiętać o ochronie przed silnymi promieniami słonecznymi.

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 produktami leczniczymi 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 indukuje układ cytochrom P450 (głównie izoenzym CYP3A4), tak więc stężenia w osoczu substancji metabolizowanych przez układ cytochromu P450 mogą być obniżone. Jednoczesne podawanie karbamazepiny i niżej wymienionych substancji czynnych może wymagać zmiany ich dawkowania i dostosowania do stanu klinicznego pacjenta:

- benzodiazepiny (klobazam, alprazolam)
- inne leki przeciwpadaczkowe (klonazepam, etosuksymid, prymidon, lamotrygina, kwas walproinowy, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, zonisamid, felbamat)
- kortykosteroidy (np. prednizolon, deksametazon)
- cyklosporyna, takrolimus
- digoksyna, chinidyna, propranolol, flunaryzyna, felodypina
- tetracykliny (np. doksycyklina)
- neuroleptyki (haloperydol, bromperydol, klozapina, olanzapina, rysperydon, kwetiapina, aripiprazol)
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina, amitryptylina, nortryptylina, klomipramina)
- fentanyl, tramadol, midazolam, fenazon, metylofenidat, metadon, teofilina
- leki przeciwgrzybicze pochodne azolu (np. worykonazol, itraconazol, powodując, że u pacjenta nie następuje odpowiedź na leki przeciwgrzybicze)
- prazikwantel, kaspofungina, indinawir, sakwinawir, imatinib, lapatinib
- leki przeciwwzakrzepowe jak warfaryna, fenpropakumon, dikumarol
- estrogeny, pochodne progesteronu, doustne hormonalne środki antykoncepcyjne

Wskutek osłabienia działania hormonów zawartych w doustnych środkach antykoncepcyjnych może wystąpić krwawienie lub plamienie z układu rodnego. 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.

Karbamazepina może obniżać stężenie bupropionu w osoczu i zwiększać stężenie jego metabolitu hydroksybupropionu, obniżając w ten sposób skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania bupropionu.

Pomimo, że karbamazepina może obniżać stężenie trazodonu w osoczu, to jednak wydaje się wzmacniać działanie przeciwdepresyjne trazodonu.

Karbamazepina może potencjalnie przyspieszać metabolizm zotepiny.

#### Zmniejszenie stężenia karbamazepiny w osoczu

Stężenie karbamazepiny może ulec zmniejszeniu pod wpływem następujących produktów leczniczych:

- fenobarbital, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy
- teofilina, rifampicyna, doksorubicyna, cisplatyna
- preparaty zawierające wyciąg z ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Z drugiej strony kwas walproinowy i prymidon mogą zwiększać w osoczu stężenie czynnego farmakologicznie metabolitu 10,11-epoksykarbamazepiny. Równoczesne podawanie felbamatu może zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu i zwiększać stężenie epoksydu-10,11-karbamazepiny; jednocześnie stężenie felbamatu może być obniżone. Ze względu na te interakcje, szczególnie w czasie stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych, zaleca się kontrolowanie stężeń leków w osoczu i modyfikowanie dawkowania karbamazepiny.

Zbyt małe stężenia karbamazepiny w osoczu mogą powodować nasilenie choroby, np. nawrót napadów

padaczkowych, nawrót bólu twarzy lub bólu w części ustnej gardła.

#### Zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu

Następujące substancje czynne mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu:

- antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, jozamicyna, troleandomycyna, klarytromycyna)
- izoniazyd, antagoniści wapnia (werapamil, diltiazem), acetazolamid
- dekstropropoksyfen/propoksyfen, wiloksazyna, danazol, ritonawir
- nikotynamid (w dużych dawkach u dorosłych)
- leki przeciwdepresyjne: fluoksetyna, nefazodon, paroksetyna, trazodon
- leki przeciwhistaminowe: terfenadyna, loratadyna
- leki przeciwgrzybicze - pochodne triazolu (itakonazol, flukonazol) lub pochodne imidazolu (ketokonazol)
- prawdopodobnie także cymetydyna, dezypramina oraz fluwoksamina.

Zwiększone stężenia karbamazepiny (i/lub epoksydu 10,11- karbamazepiny) mogą prowadzić do objawów opisanych w punkcie „Działania niepożądane” (np. zawroty głowy, zmęczenie, niestabilny chód, podwójne widzenie). Dlatego, jeśli takie objawy wystąpią, należy sprawdzić stężenie karbamazepiny w osoczu i jeśli konieczne, zmniejszyć dawkę leku.

#### Inne interakcje

Stosowanie karbamazepiny w skojarzeniu z lewetyracetamem może zwiększać toksyczność karbamazepiny.

Stosowanie karbamazepiny w skojarzeniu z octanem eslikarbazepiny może zwiększać toksyczność octanu eslikarbazepiny. Podwójne widzenie, zaburzenia koordynacji ruchów i zawroty głowy występowały częściej w przypadku podawania octanu eslikarbazepiny w skojarzeniu z karbamazepiną niż w przypadku podawania octanu eslikarbazepiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

W przypadku podawania karbamazepiny w skojarzeniu z okskarbazepiną dochodziło do obniżenia stężenia karbamazepiny w osoczu o 0-22% przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia epoksydu karbamazepiny o 30%.

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. Leczenie neuroleptykami należy zakończyć co najmniej 8 tygodni wcześniej i nie stosować takiego leczenia jednocześnie. Należy zwracać uwagę na następujące objawy neurotoksyczności: zaburzenia chodu i ruchów (ataksja), oczopląs poziomy, wzmoczenie odruchów, drżenia włókienkowe mięśni.

W literaturze wskazywano, że dodatkowe podawanie karbamazepiny u pacjentów już przyjmujących leki neuroleptyczne zwiększa ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego lub zespołu Stevensa-Johnsona.

Pod wpływem karbamazepiny może ulec spotęgowaniu toksyczne działanie izoniazydu 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.

Stosowanie karbamazepiny w skojarzeniu z paracetamolem może zmniejszać biodostępność paracetamolu.

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. W szczególności leczenie karbamazepiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (np. z fenobarbitalem) może wpływać na zmianę czynności tarczycy.

Jednoczesne przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych typu inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyna) może doprowadzić do objawów toksyczności (zespół serotoninowy). Zaleca się nie stosować karbamazepiny w skojarzeniu z nefazodonom (lek przeciwdepresyjny), ponieważ karbamazepina prowadzi do znacznego zmniejszenia stężenia nefazodonu w osoczu lub do zupełnego zaniku jego działania. Ponadto podczas podawania nefazodonu w skojarzeniu z produktem leczniczym Timonil retard, stężenie karbamazepiny w osoczu jest zwiększone, natomiast stężenie jej czynnego metabolitu epoksydu 10,11-karbamazepiny jest zmniejszone.

Podawanie karbamazepiny jednocześnie z lekami przeciwyrytmicznymi, pierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub erytromycyną zwiększa ryzyko nieprawidłowości przewodzenia w mięśniu sercowym.

Donoszono o zwiększeniu biodostępności i zwiększeniu stężenia karbamazepiny w osoczu w związku z piciem soku grejpfrutowego.

Podobnie jak inne substancje wpływające na procesy psychiczne karbamazepina może obniżać tolerancję pacjentów na alkohol. W związku z tym, pacjenci nie powinni spożywać alkoholu podczas leczenia.

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

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.

##### Ciąża

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). W żadnym wypadku nie wolno przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem, ponieważ napady padaczkowe mogą spowodować uszkodzenie dziecka. 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.

Doświadczenie w zakresie stosowania karbamazepiny w pierwszym trymestrze ciąży zgromadzone na podstawie informacji pochodzących z ponad 500 ciąż. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, opisywano różne wady rozwojowe płodu. Jednak nadal nie jest jasne, w jakim zakresie karbamazepina odpowiada za wystąpienie takich wad rozwojowych. Nie można wykluczyć wpływu innych chorób lub czynników genetycznych. Występuje zwiększony odsetek anomalii (łagodne nieprawidłowości twarzoczaszki, hipoplazja palców u rąk i paznokci oraz nieprawidłowości innych narządów, opóźniony rozwój). Badania epidemiologiczne wskazują, że ryzyko rozszczepienia kręgosłupa jest zwiększone do 1%, tj. około 10 razy większe niż zazwyczaj. Pacjentki należy poinformować o zwiększonym ryzyku wad rozwojowych i możliwości badań prenatalnych.

W związku z właściwościami indukowania enzymów mikrosomalnych przez karbamazepinę, niedobór kwasu foliowego może być dodatkowym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu wad rozwojowych. Dlatego podawanie kwasu foliowego w okresie ciąży może mieć korzystne działanie zarówno przed poczęciem jak i w okresie ciąży. W celu zapobiegania zaburzeniom krzepnięcia zaleca się również profilaktyczne podawanie witaminy K<sub>1</sub> ciężarnej w ostatnich tygodniach ciąży oraz noworodkowi.

Zgłaszano kilka przypadków napadów i (lub) depresji oddechowej u noworodków w związku z przyjmowaniem karbamazepiny i innych leków przeciwpadaczkowych oraz kilka przypadków wymiotów, biegunki i (lub) ograniczenia łaknienia. Mogą to być oznaki objawów odstawienia u noworodków.

#### Karmienie piersią

Karbamazepina i jej aktywny metabolit przenikają do mleka matki, ale w małych ilościach (stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu 0,24-0,69). Jedyne po stwierdzeniu zmniejszenia przyrostu masy ciała noworodka lub zwiększonej senności, należy zaniechać karmienia piersią.

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

Karbamazepina może ograniczać sprawność psychofizyczną i zdolność aktywnego uczestnictwa w ruchu drogowym lub obsługiwanie maszyn lub wykonywania prac bez zabezpieczenia wskutek działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, senność, 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 zostały sklasyfikowane według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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.

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, znużenie, 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. Dlatego dostosowywanie dawki leku Timonil retard należy prowadzić stopniowo, jeśli to możliwe. 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.

#### Zaburzenia psychiczne

Często: stany splątania i pobudzenia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku

Rzadko: depresja, jadłowstręt, aktywacja psychoz będących w stadium uspienia

Bardzo rzadko: zmiany nastrojów, takie jak fobie

Nie znana: agresywne zachowanie, stany depresyjne lub maniakalne, zaburzenia procesów myślowych, brak motywacji, omamy (słuchowe lub wzrokowe), dzwonienie w uszach

#### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia

Często: ospałość, uspokojenie, zaburzenia koordynacji ruchowej (ataksja, zaburzenia ataktyczne oraz dysfunkcja mózdzkowa), bóle głowy

Rzadko: ruchy mimowolne (np. drżenie, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk, dystonia, tiki i oczopląs), zaburzenia dyskinetyczne takie jak dyskinezy ustno-twarzowe (mimowolne ruchy mięśni w okolicy ust, grymasy, zniekształcenie rysów twarzy) lub choreoatetozę, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i z uszkodzeniem mózgu, polineuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje

Bardzo rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia ruchu gałek ocznych

Nie znana: zaburzenia mowy (np. dyzartria lub niewyraźna mowa), zaburzenia czucia, osłabienie mięśni, zapalenie nerwów obwodowych, niedowład kończyn dolnych oraz zaburzenia smaku. Istnieją doniesienia, że karbamazepina może prowadzić do zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, podczas leczenia karbamazepiną napady mogą występować częściej; mogą występować lub pojawić się napady nieświadomości typu absence.

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

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: brak apetytu, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności i wymioty

Rzadko: biegunka lub zaparcie.

Bardzo rzadko: bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (zapalenie jamy ustnej, dziąseł, języka). Objawy te zazwyczaj ustępują samoistnie po 8 - 14 dniach lub po czasowym zmniejszeniu dawki. Można im zapobiec przez powolne zwiększanie dawki.

Nie znana: zapalenie trzustki

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: podwyższone wartości gamma-GT (w związku z indukowaniem enzymów wątrobowych), zwykle bez znaczenia klinicznego

Często: zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej

Niezbyt często: zwiększenie aktywności transaminaz

Rzadko: żółtaczkę i odosobnione przypadki różnych typów zapalenia wątroby (cholestatyczne, wątrobowokomórkowe, ziarniniakowe, mieszane), zanik dróg żółciowych, ostre, zagrażające życiu zapalenie wątroby

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

#### Zaburzenia serca

Rzadko: blok przedsionkowo-komorowy, w pojedynczych przypadkach z omdleniem, nadciśnienie lub niedociśnienie; może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza po podaniu dużych dawek,

zaburzenia przewodzenia mięśnia sercowego, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica, choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zator płucny) i zakrzepowe zapalenie żył)

**Bardzo rzadko:** bradykardia, arytmie serca i nasilenie choroby wieńcowej, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z chorobami serca, zapaścią krążeniową, niewydolnością serca w wywiadzie

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

**Bardzo często:** eozynofilia lub leukopenia, trombocytopenia. W świetle piśmiennictwa najczęściej występuje niegroźna leukopenia, która jest przejściowa w 10% przypadków oraz trwała, oporna w 2%.

Leczenie karbamazepiną należy przerwać w przypadku leukopenii i (lub) wystąpienia wysypki alergicznej i gorączki (patrz punkt 4.4).

**Rzadko:** leukocytoza, limfadenopatia, zmniejszenie stężenia kwasu foliowego w surowicy

**Bardzo rzadko:** niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna lub megaloblastyczna, pancytopenia, czysta aplazja czerwonych krwinek, niedokrwistość, ostra przerywana porfiria, porfiria mieszana, porfiria skórna późna, retikulocytoza, powiększenie śledziony

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

**Bardzo rzadko:** zaburzenia czynności nerek, częściowo wskutek antydiuretycznego działania karbamazepiny, takie jak białkomocz, krwimocz, skąpomocz, z niewydolnością nerek włącznie oraz zaburzenia oddawania moczu (częstość oddawania moczu, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częstomocz, zatrzymanie moczu), śródmiąższowe zapalenie nerek, podwyższone stężenie mocznika we krwi/azotemia

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

**Bardzo rzadko:** impotencja, zmniejszenie popędu płciowego, dysfunkcja płciowa, zmniejszenie płodności mężczyzn i (lub) nieprawidłowa spermatogeneza [mała liczba nasienia i (lub) zmniejszona ruchliwość]

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Coraz więcej dowodów wskazuje na związek między markerami genetycznymi, a występowaniem niepożądanych reakcji skórnych takich jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ostra uogólniona osutka krostkowa 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 zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka, 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).

**Bardzo często:** uczuleniowe reakcje skórne przebiegające z gorączką lub bez, takie jak pokrzywka, która może mieć ciężką postać

**Niezbyt często:** złuszczone zapalenie skóry, erythrodermia

**Rzadko:** toczeń rumieniowaty układowy, świąd

**Bardzo rzadko:** ciężkie niepożądane reakcje skórne: zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (patrz punkt 4.4); nadwrażliwość na światło, rumień wysiękowy wielopostaciowy i rumień guzowaty, utrata włosów, nadmierne pocenie się, zapalenie naczyń, zmiany pigmentacji skóry, plamica, trądzik, hirsutyzm

**Nie znana:** bielactwo, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)

#### Zaburzenia oka

**Bardzo rzadko:** zapalenie spojówek, przejściowe zaburzenia widzenia (zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie), zwiększone ciśnienie śródgałkowe i zaćma

Zgłaszano przypadki toksycznego działania na siatkówkę u dwóch pacjentów leczonych długotrwale karbamazepiną; objaw ustąpił po odstawieniu karbamazepiny.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

**Bardzo rzadko:** zaburzenia słuchu, np. przeczulica słuchowa, niedosłuch, zmiany percepcji wysokości

dźwięków

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Bardzo rzadko:* reakcji uczuleniowe przebiegające z gorączką, dusznością, zapaleniem płuc, śródmiąższowym zapaleniem płuc

*Nie znana:* włóknienie płuc

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Bardzo rzadko:* bóle stawów, mięśni oraz skurcz mięśni. Objawy te ustępują po odstawieniu leku.

Pojawiły się doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz złamaniach u pacjentów długotrwale leczonych produktem Timonil. Mechanizm wpływu tego produktu na metabolizm kostny nie został poznany.

#### Badania diagnostyczne

*Bardzo rzadko:* hipogammaglobulinemia

#### Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* reakcje uczuleniowe typu późnego z gorączką, wysypką skórą, zapaleniem naczyń, powiększeniem węzłów chłonnych, chłoniakiem rzekomym, bólami stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, zmienionymi parametrami czynnościowymi wątroby oraz zanikiem dróg żółciowych (postępująca cholestatyczna choroba wątroby z uszkodzeniem i zanikiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych). Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i dotyczyć także innych narządów (płuca, nerki, trzustka, mięsień sercowy, okrężnica).

*Bardzo rzadko:* ciężkie uogólnione reakcje alergiczne z aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, miokloniami, eozynofilią, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy

*Nie znana:* uczuleniowe reakcje krzyżowe z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

#### Zaburzenia endokrynologiczne

*Często:* zatrzymanie płynów, sporadyczne przypadki hiponatremii i obniżenia osmolarności krwi w związku z działaniem przeciwdiuretycznym (zmniejszenie wydalania moczu), prowadzące do rzadkich przypadków zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, stanem splątania psychicznego i innymi zaburzeniami neurologicznymi

*Rzadko:* obrzęki, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy poprzez przyspieszenie metabolizmu 25-hydroksycholekalciferolu, w odosobnionych przypadkach prowadzące do rozmiękczenia kości

*Bardzo rzadko:* podwyższone stężenia prolaktyny z towarzyszącymi temu lub bez klinicznych objawów takich jak ginekomastia i mlekotok, nieprawidłowe parametry czynności tarczycy T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH i FT<sub>4</sub>, szczególnie w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zwykle bez objawów klinicznych, wysokie stężenie cholesterolu, w tym cholesterolu HDL i trójglicerydów, podwyższone stężenia wolnego kortyzolu w surowicy

Istnieją wskazania dotyczące zmniejszonego stężenia witaminy B12 i podwyższonego stężenia homocysteiny w surowicy.

#### 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu }  
e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl).

## 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, opóźnione opróżnienie żołądka, niepokój, splątanie, ruchy mimowolne, rozszerzenie źrenic, oczopląs, nagle 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 nagle 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. Opóźnione opróżnienie żołądka może powodować opóźnione wchłanianie prowadzące do nawrotu podczas leczenia zatrucia. 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, hemodializa pozaustrojowa lub dializa 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. Przypuszczalny 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 potencjało-zależnych kanałów wapniowych.

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

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

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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-epoksykarmamazepiny 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. Uśmierzanie 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

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  $\mu\text{g/ml}$ . 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.

#### Eliminacja

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 wydalane jest z moczem jako niezmieniona karbamazepina.

#### Liniowość lub nieliniowość

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 poczynwszy 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 szczurzycych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Amonioowego 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 ważności**

5 lat

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w suchym miejscu.

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

Blister z Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

30, 50, 100 tabletek w opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.1998 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2008 r.

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