

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Finlepsin, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 200 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 0,0088 mg sodu w postaci kroskarmelozy sodowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe tabletki, po jednej stronie z obustronnym skosem i głęboka kreską dzielącą, wypukłe po drugiej stronie, o gładkiej powierzchni, nieuszkodzonych brzegach i jednolitym wyglądem.

Tabletkę Finlepsin można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych;
- idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego;
- idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego;
- ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej;
- nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego;
- zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie karbamazepiną należy rozpoczynać od małych dawek dobieranych indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Dawka jest następnie stopniowo zwiększana do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej.

Dawka dobową jest zazwyczaj podawana w kilku dawkach pojedynczych i wynosi od 400 do 1200 mg karbamazepiny. Dawka dobową nie powinna być większa niż 1600 mg z powodu nasilonego występowania działań niepożądanych po większych dawkach.

Dawkę należy określać na podstawie stężenia leku w osoczu, zwłaszcza w leczeniu skojarzonym. Stężenie terapeutyczne karbamazepiny wynoszą 4 do 12 µg/mL.

W przypadkach indywidualnych wymagana dawka może znacząco różnić się od podawanych dawek początkowych i podtrzymujących (np. z powodu zwiększonego lub zmniejszonego rozkładu leku pod wpływem enzymów indukujących lub odpowiednio hamujących w leczeniu skojarzonym).

Zawsze, gdy jest to możliwe, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia, pacjentów pochodzenia chińskiego lub tajskiego należy zbadać na obecność allelu HLA-B*1502, który silnie prognozuje

ryzyko wystąpienia ciężkiego zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS – *Stevens-Johnson Syndrome*) wywołanego przyjmowaniem karbamazepiny (Patrz informacje dotyczące badań genetycznych oraz reakcji skórnych w punkcie 4.4).

Jeżeli to możliwe, powinno się stosować leczenie jednym lekiem przeciwpadaczkowym (monoterapia). Leczenie powinno być nadzorowane przez specjalistę.

W przypadku zamiany innych preparatów przeciwpadaczkowych na preparaty karbamazepiny, dawkę odstawianego leku należy zmniejszać stopniowo.

W leczeniu napadów padaczkowych zalecany jest następujący ogólny schemat dawkowania:

	Dobowa dawka początkowa	Dobowa dawka podtrzymująca
Dorośli	100 mg do 200 mg raz lub dwa razy na dobę	200 - 400 mg trzy razy na dobę
Dzieci*	patrz: Uwagi	
3 - 5 lat	100 mg raz lub dwa razy na dobę	200 mg raz lub dwa razy na dobę
6 – 10 lat	100 mg dwa razy na dobę	200 mg trzy razy na dobę
11 - 15 lat	100 mg dwa lub trzy razy na dobę	200 – 400 mg trzy razy na dobę lub 200 mg trzy do pięciu razy na dobę

* Uwaga:

U dzieci w wieku powyżej 3 lat a poniżej 6 lat, jeśli są w stanie połknąć tabletkę.

Zalecane dawkowanie:

- ***Padaczka***

W leczeniu padaczki u dorosłych, dawkę początkową 0,5 lub 2 tabletki Finlepsin (równoważne 100 lub 400 mg karbamazepiny na dobę) należy powoli zwiększać do dawki podtrzymującej 3 do 6 tabletek Finlepsin (równoważne 600 do 1200 mg karbamazepiny). Dawka podtrzymująca u dzieci wynosi od 10-20 mg karbamazepiny /kg mc./dobę.

Zalecany schemat dawkowania: patrz powyżej.

- ***Nerwoból nerwu trójdzielnego/nerwoból nerwu językowo-gardłowego***

Dawka dobową karbamazepiny wynosi zwykle 200 do 400 mg. Dawkę zwiększa się do ustąpienia bólu zwykle do 400 lub 800 mg na dobę w 1 lub 2 dawkach podzielonych.

W niektórych przypadkach leczenie można kontynuować zredukowaną dawką podtrzymującą -1 tabletką Finlepsin przyjmowaną 2 razy na dobę (równoważna 400 mg karbamazepiny).

U pacjentów w podeszłym wieku lub szczególnie wrażliwych dawka początkowa – 0,5 tabletki Finlepsin (równoważna 100 mg karbamazepiny) przyjmowana w pojedynczej dawce rano lub wieczorem może być wystarczająca.

- ***Ból w neuropatii cukrzycowej***

Zwykła dawka dobową to 600 mg (tabletką Finlepsin przyjmowaną trzy razy na dobę).

W wyjątkowych przypadkach dawkowanie można zwiększyć do 2 tabletek Finlepsin przyjmowanych trzy razy na dobę (równoważne 1200 mg na dobę).

- ***Nerwoból nerwu trójdzielnego w stwardnieniu rozsianym***

Przeciętna dawka dobową to 1 tabletką Finlepsin przyjmowaną 2 – 4 razy na dobę (równoważne 400 do 800 mg karbamazepiny).

- ***Zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych***

Zwykła dawka dobową to 1 tabletka Finlepsin przyjmowana trzy razy dziennie (równoważne 600 mg (200 mg rano, 400 mg wieczorem). W ciężkich przypadkach początkową dawkę można zwiększyć do 3 tabletek Finlepsin 200 przyjmowanych dwa razy na dobę (równoważne 1200 mg karbamazepiny na dobę).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania karbamazepiny z lekami uspokajającymi i nasennymi. Możliwe jest stosowanie karbamazepiny z innymi substancjami stosowanymi zwykle w leczeniu alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Należy regularnie oznaczać stężenia karbamazepiny we krwi. Wymagana jest szczególna uwaga lekarza, ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).

UWAGA:

U pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobami wątroby lub niewydolnością nerek oraz u osób w podeszłym wieku, może wystarczyć zmniejszona dawka.

Sposób podawania

Tabletki Finlepsin są podzielne i należy je przyjmować z dostateczną ilością płynów (tj. szklanką wody) podczas posiłku lub po posiłkach.

W niektórych przypadkach wykazano dobrą skuteczność dawki dobowej podzielonej na 4 do 5 dawek. Czas podawania leku zależy od wskazań i indywidualnej reakcji pacjenta. W żadnych okolicznościach pacjent nie może samowolnie zaprzestać terapii.

Długość leczenia jest ustalana przez lekarza prowadzącego.

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

Zmiany patologiczne w zapisie EEG nie powinny się nasilać.

W leczeniu nerwobólu należy stosować taką dawkę podtrzymującą, aby zapewniała całkowite uwolnienie od bólu przez kilka tygodni. Poprzez ostrożne zmniejszanie dawki należy sprawdzać, czy nie następuje samoistne ustąpienie dolegliwości. W razie nawrotu bólu należy kontynuować leczenie dawką podtrzymującą.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować leku Finlepsin w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na karbamazepinę lub inne leki o podobnej budowie chemicznej (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego, supresją szpiku kostnego w wywiadzie;
- u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym;
- u pacjentów z ostrą porfirią przerywaną;
- jednocześnie z inhibitorami MAO, ani przed upływem 14 dni od zakończenia ich podawania;
- jednocześnie z worykonazolem, gdyż zaburza działanie karbamazepiny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepina może powodować lub intensyfikować napady padaczkowe typu *absences* i dlatego tabletki Finlepsin nie powinny być podawane pacjentom z tego typu napadami drgawkowymi.

Zmiana postaci leku z doustnej na doodbytniczą może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia padaczki.

W niżej wymienionych przypadkach tabletki Finlepsin powinny być podawane po wnikliwej ocenie ryzyka do korzyści i podjęciu niezbędnych środków ostrożności:

- istniejące lub przebyte choroby hematologiczne, jakiegokolwiek reakcje hematologiczne z innymi lekami w wywiadzie
- zaburzony metabolizm sodu
- zaburzenia serca, wątroby i nerek (patrz punkty 4.8 i 4.2)
- dystrofia miotoniczna, gdyż zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym współistnieją z tą chorobą.

Ostrzeżenia i ogólne uwagi

Finlepsin można stosować u dzieci w wieku powyżej 3 lat a poniżej 6 lat, jeśli są w stanie połknąć tabletkę.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia reakcji takich jak gorączka, ból gardła, odczyny alergiczne i wysypki z powiększeniem węzłów chłonnych i (lub) objawami grypopodobnymi (konieczna kontrola morfologii krwi).

Reakcje skórne

Podczas leczenia karbamazepiną zgłaszano ciężkie, a niekiedy śmiertelne, przypadki wystąpienia reakcji skórnych, włączając toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*) 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).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych sugerujących reakcje nadwrażliwości oraz ściśle obserwowani w celu wykrycia reakcji skórnych.

Najczęściej do wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) dochodzi w czasie początkowych miesięcy leczenia.

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna, której często towarzyszy występowanie pęcherzyków lub zmian błony śluzowej), należy przerwać leczenie karbamazepiną.

Pacjenci, u których występują ciężkie reakcje dermatologiczne mogą wymagać leczenia szpitalnego, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu.

Najlepsze wyniki leczenia SJS i TEN uzyskuje się dzięki wczesnemu rozpoznaniu i natychmiastowemu przerwaniu stosowania wszelkich podejrzewanych o ich spowodowanie leków. Wczesne odstawienie powiązane jest z lepszymi rokowaniami.

W razie wystąpienia u pacjenta SJS lub TEN związanych ze stosowaniem karbamazepiny, nie należy rozpoczynać ponownego leczenia karbamazepiną.

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 (SJS). 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 allelu (patrz punkt 4.2). Jeśli wynik testu będzie dodatni, leczenie karbamazepiną można zastosować jedynie, gdy nie ma innych możliwości terapii. U pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność allelu HLA-B*1502 ryzyko SJS jest małe, ale reakcja może jednak wystąpić.

Niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko ciężkich stanów TEN i (lub) SJS związanych ze stosowaniem karbamazepiny u pacjentów z pozostałych azjatyckich populacji. Ze względu na powszechne występowanie u nich tego allelu (powyżej 15% na Filipinach i w 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 SJS, TEN, osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (*ang. DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) lub mniej uciążliwą – ostrą uogólnioną osutkę krostkową (*ang. AGEP – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) 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 lżejszych) z 5% w ogólnej populacji do 26% u osób pochodzenia europejskiego, podczas gdy brak tego allelu może zredukować powyższe ryzyko z 5 do 3.8%.

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.

Inne reakcje dermatologiczne

Łagodne reakcje skórne podczas leczenia karbamazepiną są zwykle przemijające i nie zagrażają życiu. Zwykle zanikają podczas kilku dni lub tygodni leczenia lub po zmniejszeniu dawkowania. Mimo to, pacjenci powinni być kontrolowani przez lekarza a w razie wystąpienia poważniejszych objawów leczenie powinno być przerwane.

Podczas leczenia karbamazepiną pacjenci powinni unikać ekspozycji na słońce ze względu na fotowrażliwość.

Nadwrażliwość

Karbamazepina może wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje nadwrażliwości wielonarządowej, które mogą dotyczyć skóry, wątroby, układu krwiotwórczego i układu chłonnego lub innych narządów, pojedynczo lub razem w kontekście reakcji układowej (patrz punkt 4.8).

Pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, należy poinformować, że około 25 do 35% z nich może doświadczyć reakcji nadwrażliwości na okskarbazepinę.

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

Na ogół w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących reakcje nadwrażliwości, podawanie produktu leczniczego Finlepsin należy natychmiast przerwać.

Napady drgawkowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Finlepsin u pacjentów z mieszanymi napadami padaczkowymi, do których zalicza się typowe lub nietypowe napady utraty świadomości. W tych wszystkich stanach produkt leczniczy Finlepsin może powodować zaostrzenie napadów.

W przypadku ich nasilenia, podawanie produktu leczniczego Finlepsin należy przerwać.

Zaburzenia wątrobowe

Należy poinformować pacjentów o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów zapalenia wątroby, takich, jak: zmęczenie, utrata apetytu, nudności, wymioty, zażółcenie skóry i powiększenie wątroby.

Nerki

Podczas leczenia karbamazepiną należy okresowo sprawdzać czynność nerek (oznaczanie poziomu azotu mocznikowego we krwi, analiza moczu).

Zaburzenia hematologiczne

Istnieją podejrzenia, że leczenie karbamazepiną może powodować agranulocytozę i anemię aplastyczną, jednakże ze względu na rzadkość występowania tych schorzeń trudno jednoznacznie określić stopień ryzyka.

Morfologię krwi należy skontrolować przed rozpoczęciem terapii, w pierwszym miesiącu w odstępach tygodniowych i później raz w miesiącu. Po 6 miesiącach leczenia wystarczające są dwie do czterech kontroli rocznie.

Należy przerwać leczenie, jeżeli wystąpi leukopenia (głównie neutropenia), trombocytopenia, również z towarzyszącymi objawami alergii, gorączką, bólem gardła, sińcami na skórze lub wybroczynami. Z powodu działań niepożądanych wspomnianych powyżej oraz reakcji nadwrażliwości, należy kontrolować morfologię krwi, czynność nerek, wątroby, stężenie karbamazepiny we krwi oraz stężenia innych leków przeciwdrgawkowych w terapii skojarzonej, szczególnie w leczeniu długotrwałym.

Działanie antycholinergiczne

Karbamazepina wykazuje działanie antycholinergiczne dlatego u pacjentów z jaskrą należy regularnie badać ciśnienie śródgałkowe.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

U kobiet przyjmujących jednocześnie hormonalne środki antykoncepcyjne i karbamazepinę obserwowano krwawienia międzymiesiączkowe (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

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

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

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

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

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

Kontrola stężenia leku w osoczu

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

Zmniejszenie dawki/odstawienie leku

W razie konieczności zmniejszenia dawki lub zmiany karbamazepiny na inny lek przeciwdrgawkowy u pacjentów z padaczką, należy unikać nagłego odstawienia leku, a dawkę zmniejszać stopniowo. Jeśli nagłe odstawienie karbamazepiny jest konieczne, zamianę na inny lek przeciwpadaczkowy należy przeprowadzić z pomocą odpowiednich leków (np. diazepam w podaniu doodbytniczym lub dożylnym albo fenytoina w podaniu dożylnym).

Zaburzenia psychiczne

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.

Należy pamiętać o możliwości uaktywnienia się objawów psychotycznych a także (u starszych pacjentów) dezorientacji lub pobudzenia podczas leczenia karbamazepiną. Ostrzeżenie: Jeśli Finlepsin jest przyjmowany ze wskazania "zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym" powinien być zawsze stosowany w warunkach szpitalnych. Należy wziąć pod uwagę, że działania niepożądane karbamazepiny mogą być podobne do objawów odstawienia alkoholu i należy o tym pamiętać podczas leczenia produktem Finlepsin pacjentów z alkoholowym zespołem abstynencyjnym.

Jeśli w wyjątkowych sytuacjach Finlepsin musi być podawany z litem w profilaktyce napadów maniako-depresyjnych (może wystąpić taka konieczność jeśli terapia litem jest mało skuteczna), należy unikać interakcji (patrz punkt 4.5) poprzez kontrolę stężenia karbamazepiny w osoczu. Stężenie karbamazepiny powinno wynosić 8µg/mL, poziom litu powinien zawierać się w wąskim przedziale terapeutycznym od 0,3 do 0,8 mval/L, a pacjent nie powinien być leczony neuroleptykami w poprzednich 8 tygodniach i nie jest nimi leczony obecnie.

Badanie krwi w krótkich odstępach czasu (co tydzień) wymagane jest w przypadku wystąpienia:

- gorączki, zakażenia,
- wysypki skórnej,
- zmęczenia,
- bólów gardła, owrzodzeń jamy ustnej,
- łatwego powstawania siniaków,
- zwiększenia aktywności aminotransferaz,
- zmniejszenia liczby leukocytów poniżej 3000/mm³ lub granulocytów poniżej 1500/mm³,
- zmniejszenia liczby trombocytów poniżej 125000/mm³,
- zmniejszenia liczby retikulocytów poniżej 0,3% = 20000/mm³,
- zwiększenia stężenia żelaza w osoczu powyżej 150 µg %.

Odstawienie karbamazepiny wymagane jest w przypadku:

- krwawień wybroczynowych lub płamicowych,

- niewydolności wątroby,
- zmniejszenia liczby erytrocytów poniżej 4 milionów/mm³,
- zmniejszenia hematokrytu poniżej 32 %,
- zmniejszenia stężenia hemoglobiny poniżej 11 g %,
- zmniejszenia liczby leukocytów poniżej 2000/mm³ i odpowiednio granulocytów poniżej 1000/mm³ lub trombocytów poniżej 80000/mm³,
- symptomatycznych zaburzeń hemopoezy.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Głównym enzymem biorącym udział w metabolizowaniu karbamazepiny jest układ cytochromu P-450 (głównie izoenzym CYP3A4). Podawanie związków zmniejszających aktywność CYP 3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia karbamazepiny w surowicy i w efekcie do wystąpienia działań niepożądanych. Podawanie związków aktywujących CYP 3A4 może prowadzić do przyspieszenia metabolizmu karbamazepiny i zmniejszenia efektów terapeutycznych.

Analogicznie, przerwanie podawania związków aktywujących CYP 3A4 może doprowadzić do zwolnienia tempa metabolizmu karbamazepiny, co prowadzi do zwiększenia stężenia karbamazepiny w surowicy.

Z powodu możliwych interakcji, szczególnie podczas skojarzonego leczenia kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi, konieczne jest oznaczanie stężeń leku w surowicy i ustalenie odpowiedniego dawkowania.

Leki, które mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu:

Zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu może wywołać działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność, ataksja, podwójne widzenie), dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku Finlepsin i monitorować stężenie leku w osoczu, gdy jest podawany z wymienionymi poniżej substancjami:

- Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: dekstropropoksyfen, ibuprofen.
- Leki o działaniu androgennym: danazol.
- Antybiotyki: antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, troleandomycyna, josamycyna, klarytromycyna).
- Leki przeciwdepresyjne: np. dezypramina, fluoksetyna, fluoksamina, nefazodon, paroksetyna, trazodon, wiloksazylna.
- Leki przeciwpadaczkowe: styrypentol, wigabatryna.
- Leki przeciwgrzybicze: azole (np. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, worykonazol).
- Leki przeciwhistaminowe: loratadyna, terfenadyna.
- Leki przeciwpyszotyczne: loksapina, olanzapina, kwetiapina.
- Leki przeciwgruźlicze: izoniazyd.
- Leki przeciwwirusowe: inhibitory proteazy w leczeniu HIV (np. rytonawir).
- Inhibitory anhidrazy węglanowej: acetazolamid.
- Leki sercowo-naczyniowe: diltiazem, werapamil.
- Leki stosowane w chorobie wrzodowej: cymetydyna, omeprazol.
- Leki zwiotczające mięśnie: oksybutynina, dantrolen.
- Inhibitory agregacji płytek krwi: tyklopidyna.
- Inne interakcje: sok grejfrutowy, nikotynamid (u dorosłych, tylko w dużych dawkach).

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

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

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

Leki przeciwpyschotyczne: loksapina, kwetiapina.

Leki, które mogą zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu:

Może zająć konieczność dostosowania dawki leku Finlepsin, gdy jest stosowany z poniżej wymienionymi lekami:

- Leki przeciwpadaczkowe: felbamat, metsuksamid, okskarbazepina, fenobarbital, fensuksymid, fenytoina, fosfenytoina, prymidon, oraz, choć dane są częściowo sprzeczne, klonazepam.
- Leki przeciwnowotworowe: cisplatyna, doksorubicyna.
- Leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna.
- Leki rozszerzające oskrzela: teofilina, aminofilina.
- Leki dermatologiczne: izotretynoina.
- Inne: preparaty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Wpływ karbamazepiny na stężenie w osoczu jednocześnie stosowanych leków:

Karbamazepina indukuje układ cytochromu P-450 (głównie izoenzym CYP3A4) co powoduje, że stężenie substancji metabolizowanych przez cytochrom P-450 jest zmniejszone lub nawet zniesione. Może zająć konieczność dostosowania dawki następujących leków w zależności od wymagań klinicznych:

- Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne: metadon, paracetamol, tramadol, fenazon (antypiryna).
- Antybiotyki: doksycyklina.
- Leki przeciwzakrzepowe: doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol).
- Leki przeciwdepresyjne: bupropion, cytalopram, trazodon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, amitrypylina, nortryptylina, klomipramina). Nie zaleca się stosowania leku Finlepsin w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), których podawanie należy zaprzestać co najmniej 2 tygodnie przed podaniem leku Finlepsin, jeżeli pozwala na to sytuacja kliniczna.
- Leki przeciwpadaczkowe: klobazam, klonazepam, eslikarbazepina, etosuksymid, felbamat, lamotrygina, okskarbazepina, prymidon, tiagabina, topiramat, kwas walproinowy, zonisamid.
- Donoszono, że pod wpływem karbamazepiny stężenia fenytoiny w osoczu zarówno zwiększały się, jak i zmniejszały się; istnieją rzadkie doniesienia o zwiększeniu stężenia mefenytoiny w osoczu.
- Leki przeciwgrzybicze: itraconazol.
- Leki przeciw pasożytnicze: prazykwantel.
- Leki przeciwnowotworowe: imatynib.
- Leki przeciwpyschotyczne: klozapina, haloperydol, bromperydol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon.
- Leki przeciwwirusowe: inhibitory proteazy w leczeniu HIV (np. indynawir, rytonawir, sakwinawir).
- Leki anksjolityczne: alprazolam, midazolam.
- Leki rozszerzające oskrzela lub przeciwastmatyczne: teofilina.
- Leki antykoncepcyjne: hormonalne leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny i (lub) progestageny (należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji).
- Leki sercowo-naczyniowe: blokery kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny, np. felodypina), digoksylna.
- Kortykosteroidy (leki stosowane w łagodzeniu stanów zapalnych): prednizolon, deksametazon.
- Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, ewerolimus.
- Leki stosowane w chorobach tarczycy: lewotyroksyna.

Leczenie skojarzone wymagające szczególnej uwagi:

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

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

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

Równoczesne stosowanie karbamazepiny i niektórych leków moczopędnych (hydrochlorotiazynu, furosemidu) może powodować objawową hiponatremię (zmniejszenie stężenia sodu we krwi).

Karbamazepina może antagonizować działanie leków zwiotczających mięśnie, nie powodujących depolaryzacji (np. pankuronium). W razie potrzeby należy stosować je w większych dawkach równocześnie dokładnie obserwując pacjentów z powodu szybszej niż zwykle możliwości ustąpienia blokady nerwowo-mięśniowej.

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

Inne interakcje:

Należy podkreślić, że działanie neurotoksyczne może zwiększyć się w przypadku jednoczesnego stosowania karbamazepiny i soli litu. Niezbędne jest dokładne monitorowanie stężeń obydwóch leków. Pacjenci nie powinni przyjmować neuroleptyków osiem tygodni przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną, ani w trakcie leczenia karbamazepiną.

Szczególne uwagę należy zwrócić na następujące objawy neurotoksyczności: niestabilny chód, ataksja, oczopląs poziomy, wygórowane odruchy mięśniowe, skurcze mięśni.

W literaturze występują doniesienia, że przyjmowanie karbamazepiny przez pacjentów leczonych neuroleptykami zwiększa ryzyko występowania złośliwego zespołu neuroleptycznego lub syndromu Stevens-Johnsona.

Karbamazepina może zwiększać eliminację hormonów tarczycy, powodując zwiększenie zapotrzebowania na te hormony u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Niezbędne są oznaczenia stężenia hormonów tarczycowych na początku i pod koniec leczenia u pacjentów, u których stosuje się uzupełniającą terapię hormonami tarczycy. Może być wymagana zmiana dawkowania hormonów.

Funkcja tarczycy może zostać zmieniona w szczególności podczas jednoczesnego podawania karbamazepiny i innych leków przeciwpadaczkowych (takich jak fenobarbital).

W przypadku jednoczesnego stosowania karbamazepiny z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyny) może rozwinąć się zespół serotoninowy.

Finlepsin nie powinien być stosowany w połączeniu z nefazodonem (środek przeciwdepresyjny) ponieważ może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia nefazodonu w osoczu i całkowitą utratę jego skuteczności. Jednoczesne podawanie nefazodonu i Finlepsin zwiększa stężenie karbamazepiny w osoczu i zmniejsza stężenie jego aktywnego metabolitu, 10,11- epoksydu karbamazepiny.

Jednoczesne przyjmowanie karbamazepiny z lekami przeciwartmicznymi, cyklicznymi lekami antydepresyjnymi lub erytromycyną zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodnictwa mięśnia sercowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymatyczną

karbamazepina może powodować nieskuteczność antykoncepcji hormonalnej (patrz punkt 4.5), dlatego pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących stosowania innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (np. wkładkę wewnątrzmaciczną) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. W każdym przypadku przy wyborze metody antykoncepcji należy ocenić indywidualne okoliczności, włączając do dyskusji pacjenta.

Ciąża

Ryzyko związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w ujęciu ogólnym

Każdej pacjentce w wieku rozrodczym, stosującej leczenie przeciwpadaczkowe, zwłaszcza jeśli planuje ona zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady medycznej dotyczącej ryzyka dla płodu spowodowanego zarówno napadami padaczkowymi, jak i lekami przeciwpadaczkowymi.

Należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych (AED, ang. *antiepileptic drug*), ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

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

Ryzyko związane z karbamazepiną

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

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

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

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

Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerwaniem stosowania antykoncepcji zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę przyjmując karbamazepinę, należy skierować ją do specjalisty, który oceni leczenie karbamazepiną i rozważy inne możliwości leczenia.

Podczas pierwszych trzech miesięcy ciąży, gdy ryzyko rozwoju wad wrodzonych jest największe, a szczególnie pomiędzy 20. i 40. dniem po zapłodnieniu, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, ponieważ wady wrodzone powodowane są przez wysokie stężenia leku w osoczu.

Połączone anomalie występują często (dysmorfia twarzowo-czaszkowa, hipoplazja paznokcia, opóźnienie rozwoju). Badania epidemiologiczne wykazują, że 1% ryzyko występowania wady – rozszczepu kręgosłupa jest 10 razy wyższe.

Opisano kilka przypadków drgawek i (lub) depresji ośrodka oddechowego u noworodków, jak również przypadki wymiotów, biegunki i (lub) zmniejszonym pobieraniu pokarmu w powiązaniu z przyjmowaniem leku Finlepsin i innych leków przeciwdrgawkowych. Mogą to być również objawy zespołu odstawiennego u noworodków.

Karmienie piersią

Po stosowaniu dawek terapeutycznych, karbamazepina i jej farmakologicznie aktywne metabolity przenikają do mleka ludzkiego w niewielkich stężeniach (mleko/stężenie w osoczu: 0,24 – 0,69). Finlepsin może być przyjmowany podczas karmienia piersią tylko po dokładnym rozważeniu korzyści terapeutycznej wobec ryzyka. Odstawienie od piersi jest zalecane jedynie wtedy, kiedy nie ma prawidłowego przyrostu masy ciała lub gdy dziecko wykazuje nadmierne uspokojenie i zwiększoną potrzebę snu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z powodu działań niepożądanych ze strony układu nerwowego takich, jak zawroty głowy i senność na początku terapii, po większych dawkach leku i w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na układ nerwowy, karbamazepina stosowana nawet zgodnie z zaleceniami, może niezależnie od objawów choroby zmniejszać zdolność szybkiego reagowania w stopniu uniemożliwiającym prowadzenie pojazdów, obsługę maszyn i urządzeń w ruchu. Należy pamiętać, że spożycie alkoholu jeszcze bardziej osłabia czujność i wydłuża czas reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależne od dawki zwykle zanikają w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Reakcje dotyczące układu nerwowego mogą świadczyć o przedawkowaniu leku lub znacznych wahaniami stężenia leku w surowicy. W takim wypadku zaleca się monitorowanie stężenia leku i podzielenie dawki całkowitej.

Występowanie działań niepożądanych jest większe w przypadku leczenia skojarzonego niż monoterapii.

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

Często występować mogą zawroty głowy, senność, uspokojenie, zmęczenie, ataksja mózdkowa, bóle głowy, podwójne widzenie, złe samopoczucie, wymioty czy reakcje alergiczne. U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić niepokój i stany dezorientacji.

W czasie leczenia karbamazepiną mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Działania niepożądane mogą występować: bardzo często: $>1/10$; często: $\geq 1/100$, $<1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$, $<1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$; bardzo rzadko: $<1/10\ 000$; częstość nieznana: nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych i pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: leukopenia.

Często: trombocytopenia, eozynofilia.

Rzadko: leukocytoza, limfadenopatia.

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość typu późnego z gorączką, wysypką skórą, zapaleniem naczyń, obrzękiem węzłów chłonnych, bolesnością stawów (artralgią), zmianą liczby leukocytów, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony lub zmianami wyników testów wątrobowych, a także działanie na inne narządy takie, jak płuca, nerki, trzustkę, mięsień sercowy i okrężnicę.

Bardzo rzadko: aseptyczne zapalenie opon mózgowych z drgawkami klonicznymi i eozynofilią, reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: hiperamonemia.

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: hiponatremia, która powoduje zatrzymanie płynów, obrzęki, zwiększenie masy ciała i zmniejszoną osmolarność osocza. W rzadkich przypadkach prowadziło to do wystąpienia wymiotów, bólów głowy i rzadko – dezorientacji, letargu i innych anomalii neurologicznych (tzw. zatrucie wodne).

Bardzo rzadko: zwiększenie wydzielania prolaktyny z objawami (lub bezobjawowo) mlekotoku, ginekomastii, zaburzeniami czynności tarczycy (zmniejszenie aktywności FT4, T3, T4) i zwiększenie aktywności TSH; zaburzenia metabolizmu kostnego (zmniejszenie stężenia wapnia i 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy), co w rzadkich przypadkach prowadzi do uszkodzenia kości (osteoporoza/osteomalacja); zwiększenie stężenia cholesterolu, HDL i trójglicerydów.

Pojedyncze przypadki: zmniejszenie stężenia kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i homocysteiny w surowicy krwi.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: omamy akustyczne i wizualne, depresja, fobia, zachowania agresywne, pobudzenie, dezorientacja.

Bardzo rzadko: uaktywnienie się utajonego zespołu psychiatrycznego.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, ataksja, senność, złe samopoczucie.

Często: bóle głowy.

Niezbyt często: ruchy mimowolne (drżenia trzepoczące, dystonia, tiki), oczopląs.

Rzadko: zaburzenia myślenia, zaburzenia mowy, mimowolne ruchy twarzy przypominające grymasy (dyskineza ustno-twarzowa), niekontrolowane ruchy ciała z żywą gestykulacją (choreoatetozą), zapalenie nerwów obwodowych, parestezje, niedowład kończyn.

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, złośliwy zespół neuroleptyczny.

Istnieją doniesienia, że karbamazepina zaostrza objawy chorobowe stwardnienia rozsianego.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, karbamazepina może zwiększać częstość napadów padaczkowych. Napady padaczkowe typu „*absences*” (specjalna postać napadu

padaczkowego mająca początek w obydwu półkulach mózgowych) mogą być intensyfikowane lub wyzwalane.

Zaburzenia oka

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

Rzadko: zaburzenia ruch gałek ocznych.

Bardzo rzadko: utrata przezroczystości soczewek, zapalenie spojówek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: zaburzenia słuchu (szumy uszne, zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości słuchowej, zmiany percepcji tonów).

Zaburzenia serca

Rzadko: zaburzenia przewodnictwa, nadciśnienie lub niedociśnienie.

Bardzo rzadko: bradykardia, arytmia, blok przedsionkowo-komorowy niekiedy z utratą przytomności (omdleniem), zapaść, zastoinowa niewydolność serca, zaostrzenie choroby wieńcowej, zakrzepowe zapalenie żył, epizody zakrzepowo-zatorowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości ze strony płuc z gorączką, dusznością, także zapalenia albo zwłóknienia płuc (w razie wystąpienia tych reakcji leczenie karbamazepiny należy przerwać).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: złe samopoczucie, wymioty.

Często: suchość błon śluzowych jamy ustnej, brak apetytu.

Niezbyt często: biegunka lub zaparcie.

Rzadko: ból brzucha.

Bardzo rzadko: zapalenie jamy ustnej, dziąseł, języka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (zwykle nieistotne klinicznie).

Często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Rzadko: różne postacie zapalenia wątroby (cholestatyczne, wątrobowokomórkowe, typu mieszanego), żółtaczką.

Bardzo rzadko: ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka (także ciężkie postacie).

Niezbyt często: złuszczone zapalenie skóry, erythrodermia.

Rzadko: toczень rumieniowaty układowego, świąd.

Bardzo rzadko: donoszono o występowaniu ciężkich reakcji dermatologicznych: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (TEN) (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”), nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy i guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, łysienie, obfite pocenie się, trądzik, hirsutyzm.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśniowe.

Bardzo rzadko: bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni.

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, białkomocz, krwimocz, skąpomocz, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie liczebności plemników i (lub) zmniejszenie ruchliwości), zaburzenia płodności u mężczyzn, zaburzenia libido, impotencja.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas każdego zatrucia należy brać pod uwagę możliwość przedawkowania różnych leków, np. w próbie samobójczej.

Objawy przedawkowania karbamazepiny obserwowano tylko po bardzo dużych dawkach (od 4 do 10 g). Stężenie leku w surowicy zawsze było większe niż 20 µg/mL. Po przypadkowym zażyciu lub przyjęciu w celu samobójczym osiągnięte stężenie w osoczu - 38 µg/mL nie było śmiertelne. W piśmiennictwie podaje się przypadki zatrucia (po próbie samobójczej lub przypadkowym przyjęciu), czasem zakończone zejściem śmiertelnym.

a) Objawy zatrucia

W przypadku zatrucia lekiem Finlepsin nasilają się objawy opisane w dziale „Działania niepożądane”: zawroty głowy, ataksja, senność, otępienie, nudności, wymioty, niepokój, stany dezorientacji, ruchy mimowolne, rozszerzenie źrenic, oczopląs, zaczerwienienie, zatrzymanie moczu, hiponatremia, sinica, opistotonus, zaburzenia odruchów (odruchy wygórowane lub osłabione).

Dodatkowo mogą wystąpić: drżenia, pobudzenie, drgawki toniczno-kloniczne, zaburzenia czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, zazwyczaj z niedociśnieniem (ale możliwe również podwyższone ciśnienie), tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy, dezorientacja, zaburzenia świadomości, czasem zatrzymanie oddechu i serca.

Mogą wystąpić zaburzenia rytmu w badaniu EEG – zwolnienie czynności podstawowej i obecność fal wolnych, zmiany w EKG (zaburzenia rytmu i przewodzenia). Obserwowano przypadki leukocytozy, leukopenii, neutropenii, glukozurii i ketonurii.

b) Leczenie zatruc

Jak dotąd brak swoistej odtrutki.

Przedawkowanie karbamazepiny należy leczyć objawowo - jak najszybciej usunąć substancję szkodliwą przez wywoływanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka oraz zmniejszenie wchłaniania przez podanie węgla aktywowanego lub środków przeczyszczających.

Należy podtrzymywać czynności życiowe na oddziale intensywnej terapii, monitorować pracę serca, badać stężenia leku w surowicy krwi, wyrównywać zaburzenia elektrolitowe, jeśli stan pacjenta tego wymaga.

Uwagi:

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

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

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

Ze względu na opóźnione wchłanianie leku należy spodziewać się pogorszenia stanu pacjenta w drugiej i trzeciej dobie po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym

Kod ATC: N03A F01

Karbamazepina jest pochodną iminostylbenu. Wykazuje pewne chemiczne podobieństwo do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i farmakologiczne do fenytoiny. Dokładny mechanizm działania karbamazepiny nie jest znany. Efekt terapeutyczny jest przede wszystkim przypisywany blokowaniu przewodzenia synaptycznego i w ten sposób zmniejszeniu przewodzenia wyładowań drgawkowych. W większych stężeniach karbamazepina zmniejsza poskurczowe nasilenie reakcji na bodziec. Ograniczenie bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego jest prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem przewodzenia impulsów nerwowych w jądrach rdzeniowych nerwu trójdzielnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, stężenie w osoczu

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

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

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

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

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

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

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

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

Wiązanie z białkami osocza, dystrybucja

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

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

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

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

Metabolizm

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

Wydalenie, klirens osoczowy, okres półtrwania

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

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

Biodostępność / biorównoważność

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

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

Dane podane jako wartości średnie i rozrzut.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania *in vitro* i badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie potencjału mutagennego karbamazepiny. Przeprowadzone 2-letnie badanie rakotwórczości karbamazepiny na szczurach wykazało, iż częstość występowania guzów wątroby u samic i łagodnego nowotworu jąder u samców było zwiększone. Nie istnieją jednak przesłanki, aby te odkrycia miały jakiegokolwiek znaczenie z punktu widzenia terapii u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna, magnezu stearynian, kroscarmeloza sodowa, celuloza mikrokrystaliczna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie:

5 blisterów po 10 tabletek (50 tabletek) w tekturowym pudełku

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10141

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 grudnia 2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 lipca 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO