

**Amizepin (Carbamazepinum). Skład i postać:** Każda tabletki zawiera 200 mg karbamazepiny. Tabletki barwy białej, okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału. Tabletki można podzielić na równe dawki. **Wskazania:** Padaczka: napady uogólnione toniczno-kloniczne i napady częściowe. Uwaga: Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych. Ponadto, niepotwierdzone doniesienia sugerują, że u pacjentów z atypowymi napadami nieświadomości może wystąpić zaostrenie ataków. Bóle napadowe w neuralgii nerwu trójdzielnego. Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu. **Dawkowanie i sposób podawania:** Padaczka. Dawkę karbamazepiny należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, w celu osiągnięcia odpowiedniej kontroli drgawek. W ustaleniu optymalnego dawkowania może być pomocne oznaczenie stężenia karbamazepiny w osoczu. W leczeniu padaczki, dawka karbamazepiny zwykle wymaga osiągnięcia całkowitego stężenia karbamazepiny w osoczu w zakresie od około 4 do 12 mikrogramów/ml (17 do 50 mikromoli/litr). Dorośli. Zaleca się, dla wszystkich postaci karbamazepiny, stopniowo zwiększać dawkę w zależności od potrzeb indywidualnego pacjenta. Karbamazepinę należy stosować w kilku dawkach podzielonych, przy czym zaleca się stosowanie dawki początkowej od 100 mg do 200 mg raz lub dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, najczęściej do dawki 800 mg do 1200 mg na dobę. Niektórzy dorośli pacjenci wymagają zastosowania produktu w dawce 1600 mg, a nawet 2000 mg na dobę. Pacjenci w podeszłym wieku. Ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, należy ostrożnie dobierać dawki produktu Amizepin u pacjentów w podeszłym wieku. Dzieci i młodzież. Zaleca się, dla wszystkich postaci karbamazepiny, stopniowo zwiększać dawkę w zależności od potrzeb indywidualnego pacjenta. Zwykle stosowana dawka wynosi 10-20 mg/kg masy ciała na dobę, w kilku dawkach podzielonych. Nie zaleca się stosowania produktu Amizepin tabletki u najmłodszych dzieci. Dzieci w wieku 5-10 lat: od 400 mg do 600 mg na dobę (od 2 do 3 tabletek 200 mg na dobę, w dawkach podzielonych). Dzieci i młodzież w wieku 10-15 lat: od 600 mg do 1000 mg na dobę (od 3 do 5 tabletek 200 mg na dobę, w kilku dawkach podzielonych). Młodzież w wieku >15 lat: 800 mg do 1200 mg na dobę (dawki jak dla dorosłych). Maksymalna zalecana dawka. Dzieci do 6 lat: 35 mg/kg mc. na dobę. Dzieci i młodzież w wieku 6-15 lat: 1000 mg na dobę. Młodzież w wieku >15 lat: 1200 mg na dobę. Jeżeli to możliwe, powinno się stosować leczenie jednym lekiem przeciwpadaczkowym, ale jeśli stosuje się terapię wielolekową zaleca się taki sam schemat zwiększania dawki. Jeśli produkt leczniczy Amizepin łączy się do stosowanego już schematu leczenia przeciwpadaczkowego należy wprowadzać lek stopniowo, lub - jeśli to konieczne - modyfikując dawkowanie pozostałych leków przeciwpadaczkowych. Neuralgia nerwu trójdzielnego. Początkową dawkę od 200 mg do 400 mg na dobę należy powoli zwiększać, aż do dawki, gdy ból ustąpi (zazwyczaj 200 mg 3 do 4 razy na dobę). U większości pacjentów do utrzymania działania przeciwbólowego wystarcza dawka 200 mg podawana 3 do 4 razy na dobę. W niektórych przypadkach konieczne jest podanie dawki 1600 mg na dobę. W fazie remisji bólu, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej dawki skutecznej. Maksymalna zalecana dawka wynosi 1200 mg na dobę. Po ustąpieniu bólu należy próbować stopniowo odstawić karbamazepinę, do wystąpienia kolejnego ataku. Pacjenci w podeszłym wieku. Dawkowanie w neuralgii nerwu trójdzielnego. Z powodu interakcji między lekami oraz zróżnicowanej farmakokinetyki produktów przeciwpadaczkowych, należy szczególnie ostrożnie dobierać dawki produktu leczniczego Amizepin u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg dwa razy na dobę. Dawkę początkową 100 mg dwa razy na dobę należy codziennie powoli zwiększać, aż do ustąpienia bólu (zazwyczaj 200 mg 3 do 4 razy na dobę). Następnie dawkę należy stopniowo zmniejszać, aż do osiągnięcia możliwie najmniejszej dawki podtrzymującej. Maksymalna zalecana dawka wynosi 1200 mg na dobę. Po ustąpieniu bólu należy próbować stopniowo odstawić karbamazepinę, do wystąpienia kolejnego ataku. Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu. Dawka początkowa wynosi 400 mg na dobę w dawkach podzielonych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego lub osiągnięcia dawki dobowej 1600 mg (przyjmowanej w dawkach podzielonych). Zazwyczaj stosuje się 400 mg do 600 mg produktu na dobę - przyjmowane w dawkach podzielonych. Szczególne populacje. Zaburzenia czynności nerek/Zaburzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących farmakokinetyki karbamazepiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. 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. Sposób podawania. Amizepin należy stosować doustnie, zazwyczaj w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku, po posiłku, lub między posiłkami. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, np. szklanką wody. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, leki o podobnej strukturze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Leczenie inhibitorami MAO. Zaburzenia czynności szpiku kostnego w wywiadzie. Blok przedsionkowo-komorowy. Porfiria wątrobowa w wywiadzie (np. porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna). **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** W czasie stosowania karbamazepiny występowały przypadki agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej. Jednak z powodu bardzo niewielkiej częstości tych działań niepożądanych, trudno w wiarygodny sposób oszacować ryzyko. Całkowite ryzyko w ogólnej populacji osób nieleczonych oszacowano na 4,7 osoby na milion na rok w przypadku agranulocytozy oraz 2,0 osoby na milion na rok w przypadku niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania karbamazepiny występuje zmniejszenie liczby płytek krwi lub białych krwinek (przypadki sporadyczne do częstych). Niemniej jednak, należy wykonać badanie morfologii krwi, w tym ocenić liczbę płytek krwi, a także retikulocytów oraz stężenie żelaza w surowicy w celu oznaczenia wartości początkowych i okresowo powtarzać badanie wymienionych parametrów. Należy poinformować pacjentów i ich bliskich o wczesnych objawach podmiotowych i przedmiotowych toksyczności, objawach wskazujących na możliwość występowania zaburzeń hematologicznych oraz reakcji skórnych i odczynów wątrobowych. Należy zalecić pacjentowi natychmiastowe zasięgnięcie porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów, takich jak: gorączka, ból gardła, wysypka, owrzodzenie jamy ustnej, łatwe pojawianie się siniaków, wybroczyny lub plamica. Jeśli liczba leukocytów lub płytek krwi jest wyraźnie mała lub zmniejszy się w trakcie leczenia, pacjent powinien znaleźć się pod ścisłą obserwacją, a parametry morfologiczne krwi powinny być dokładnie monitorowane. Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Amizepin, jeśli u pacjenta rozwija się leukopenia o ciężkim i postępującym przebiegu, lub której towarzyszą objawy kliniczne, np. gorączka i ból gardła. Należy również zaprzestać stosowania produktu leczniczego Amizepin w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego. Wskazana jest kontrola wskaźników czynnościowych wątroby przed i w czasie leczenia karbamazepiną. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie i pacjentów w podeszłym wieku. W razie nasilenia zaburzeń czynności wątroby lub wystąpienia ostrego zapalenia wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie. Niektóre wyniki testów czynnościowych wątroby u pacjentów przyjmujących karbamazepinę mogą okazać się nietypowe, w szczególności dotyczące gamma-glutamylotransferazy, prawdopodobnie ze względu na indukcję enzymów wątrobowych. Indukcja enzymów może również powodować niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej. Pomimo zwiększenia wydolności metabolicznej wątroby nie trzeba przerywać przyjmowania

karbamazepiny. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby wynikające ze stosowania karbamazepiny występują bardzo rzadko. Rozwijające się podmiotowe i przedmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby oraz czynnej choroby wątroby należy pilnie zbadać, przerywając leczenie produktem leczniczym Amizepin do czasu uzyskania wyników badania. U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych 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. Reakcje skórne. Podczas leczenia karbamazepiną bardzo rzadko zgłaszano poważne reakcje skórne, włączając toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN - Toxic Epidermal Necrolysis, znane także jako zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS). Należy poinformować pacjentów o oznakach i objawach zmian skórnych i ściśle ich monitorować w tym kierunku. Pacjenci z ciężkimi reakcjami skórnymi mogą wymagać hospitalizacji, ponieważ wspomniane reakcje mogą stanowić zagrożenie dla życia i prowadzić do zgonu. Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka występuje podczas kilku pierwszych miesięcy stosowania produktu. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych (np. SJS, zespół Lyella/TEN, postępująca wysypka często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Amizepin i rozważyć zastosowanie innego leczenia. Najlepsze rezultaty leczenia SJS i TEN osiągnęte są po wczesnym rozpoznaniu i natychmiastowym przerwaniu stosowania jakiegokolwiek podejrzanego produktu. Wczesne odstawienie produktu wiąże się z lepszym rokowaniem. Jeśli u pacjenta rozpoznano SJS lub TEN nie można nigdy ponownie przyjmować karbamazepiny. 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. 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 to możliwe, pod kątem nosicielstwa allelu. Jeśli wynik testu będzie dodatni, leczenie karbamazepiną dopuszcza się jedynie, gdy nie ma innych możliwości terapii. U pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność allelu HLA-B\*1502 ryzyko SJS jest niskie, ale reakcja może jednak wystąpić. Niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko poważnych 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), można 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 allelem 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 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. Inne reakcje skórne. Mogą również wystąpić łagodne reakcje skórne, np. pojedyncze wykwity plamkowe lub grudkowoplamkowe, które są w większości przypadków przemijające i nie stanowią zagrożenia. Zwykle ustępują one w ciągu kilku dni lub tygodni, pomimo kontynuowania leczenia lub po zmniejszeniu dawek. Jednak, z uwagi na trudności w rozróżnieniu wczesnych objawów ciężkich reakcji skórnych od łagodnych reakcji przejściowych, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy także rozważyć natychmiastowe odstawienie produktu, jeśli reakcja skórna nasili się podczas dalszego leczenia. Nie stwierdzono, by obecność allelu HLA-B\*1502 prognozowała w przypadku stosowania karbamazepiny ryzyko wystąpienia łagodniejszych działań niepożądanych dotyczących skóry, takich jak zespół nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe lub łagodna wysypka (grudkowo-plamkowa). Nadwrażliwość. Karbamazepina może wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym osutkę polekową z eozynofilią i objawy układowe (DRESS), reaktywację wirusa HHV6 (ang. Human Herpes Virus) związanego z DRESS, opóźnioną nadwrażliwość wielonarządową przebiegającą z gorączką, wysypką, zapaleniem naczyń, powiększeniem węzłów chłonnych, chłoniakiem rzekomym, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększenie wątroby i śledziony oraz nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby i zespół zanikających dróg żółciowych (destrukcja i zanikanie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), występujące w różnych połączeniach. Może dojść do zajęcia również innych narządów (np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy). W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących reakcje nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Amizepin. Należy poinformować pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, że u około 25 do 30% z nich może rozwinąć się reakcja nadwrażliwości na okskarbazepinę. Może dojść do nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy karbamazepiną a fenytoiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z mieszanymi napadami padaczkowymi, do których zalicza się typowe lub nietypowe napady utraty świadomości. W takich przypadkach stosowanie produktu leczniczego Amizepin może nasilać napady. W razie nasilenia się napadów, należy przerwać leczenie. Wzrost częstości napadów może wystąpić podczas zamiany z postaci doustnej na czopki. Zmniejszanie dawki i przerwanie leczenia. Nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Amizepin może spowodować wystąpienie napadów padaczkowych, dlatego też odstawienie karbamazepiny powinno być stopniowe. W razie konieczności nagłego przerwania podawania produktu leczniczego Amizepin u pacjentów z padaczką, zamiana na inny lek przeciwpadaczkowy powinna odbywać się „pod osłoną” odpowiedniego leku. Wpływ na układ wewnątrzwydzielniczy. U kobiet przyjmujących jednocześnie hormonalne środki antykoncepcyjne i karbamazepinę obserwowano krwawienia międzymiesiączkowe. Amizepin może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dlatego

kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Amizepin. Pacjentki przyjmujące produkt leczniczy Amizepin, u których konieczna jest antykoncepcja hormonalna, powinny otrzymać produkt zawierający nie mniej niż 50 µg estrogenu lub rozważyć stosowanie alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji. Kontrola stężenia leku w osoczu. Chociaż związek między stężeniem karbamazepiny w osoczu a jej dawkowaniem, skutecznością kliniczną i tolerancją produktu jest raczej niejasny, to monitorowanie stężenia leku w osoczu może być użyteczne w następujących sytuacjach: znacznego zwiększenia częstości napadów, konieczności sprawdzenia, czy pacjent przestrzega zaleceń i regularnie przyjmuje lek, w czasie ciąży, podczas leczenia dzieci i młodzieży, w razie podejrzenia zaburzeń wchłaniania, w razie podejrzenia działania toksycznego w terapii złożonej. Środki ostrożności. Produkt leczniczy Amizepin można przepisywać wyłącznie po dokonaniu krytycznej oceny korzyści leczenia w stosunku do ryzyka oraz stosować pod ścisłym nadzorem lekarza u pacjentów, u których w wywiadzie występowały zaburzenia czynności układu krążenia, wątroby i nerek, działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego po zastosowaniu innych leków, jak też u pacjentów, u których przerwano leczenie karbamazepiną. Wskazana jest kontrola moczu i azotu mocznikowego we krwi (BUN) przed i okresowo w czasie leczenia. Hiponatremia. Wiadomo, że hiponatremia może wynikać ze stosowania karbamazepiny. U pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami nerek w związku z niskim poziomem sodu lub u pacjentów leczonych jednocześnie lekami obniżającymi poziom sodu (np. lekami moczopędnymi, lekami, które mogą powodować nieprawidłowe wydzielanie ADH), przed rozpoczęciem terapii karbamazepiną należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy. Następnie stężenie sodu w surowicy należy sprawdzić po około 2 tygodniach, a potem co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia lub w zależności od wskazań klinicznych. Wspomniane czynniki ryzyka odnoszą się szczególnie do pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli stwierdzono hiponatremię, ważnym środkiem zaradczym jest ograniczenie podaży wody. Niedoczynność tarczycy. Karbamazepina może obniżyć stężenie hormonów tarczycy w surowicy poprzez indukcję enzymów, co narzuca konieczność zwiększenia dawki w zastępczej terapii tarczycy u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Z tego powodu zalecane jest monitorowanie czynności tarczycy w celu dostosowania dawki zastępczej terapii tarczycy. Działanie przeciwocholinergiczne. Produkt leczniczy Amizepin wykazuje słabe działanie przeciwocholinergiczne. Z tego względu pacjenci z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym oraz pacjenci z zatrzymaniem moczu powinni być ściśle monitorowani w czasie leczenia. Działanie psychiczne. Należy wziąć pod uwagę możliwość uczynnienia utajonej psychozy oraz, u pacjentów w podeszłym wieku, wystąpienie splątania i pobudzenia. Interakcje. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP 3A4 lub inhibitorów hydrolazy epoksydowej z karbamazepiną może wywołać działania niepożądane (odpowiednio, zwiększenie stężenia karbamazepiny lub 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu). Należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Amizepin i (lub) kontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP 3A4 z karbamazepiną może prowadzić do zmniejszenia stężenia karbamazepiny w osoczu oraz zmniejszenia skuteczności terapeutycznej, natomiast przerwanie podawania induktora CYP 3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia karbamazepiny w osoczu. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu leczniczego Amizepin. Karbamazepina jest związkiem silnie indukującym CYP 3A4 oraz inne układy enzymatyczne wątroby I i II fazy i dlatego może zmniejszać stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych leków, metabolizowanych głównie przez CYP 3A4, przyspieszając ich metabolizm. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być ostrzeżone, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amizepin z hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi może skutkować niepowodzeniem antykoncepcji. Zalecane jest stosowanie alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji w czasie leczenia produktem leczniczym Amizepin. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. W początkowym okresie leczenia karbamazepiną, jeśli zastosowano zbyt dużą dawkę, lub pacjent jest w podeszłym wieku, niektóre działania niepożądane mogą występować bardzo często lub często, np.: zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, ból głowy, ataksja, senność, zmęczenie, podwójne widzenie; zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty; skórne reakcje nadwrażliwości. Nasilenie działań niepożądanych jest zależne od dawki. Objawy na ogół przemijają po kilku dniach samoistnie lub po krótkim okresie stosowania zmniejszonej dawki. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą wynikać z przedawkowania karbamazepiny lub znacznych wahań jej stężenia w osoczu. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia leku w osoczu oraz podawanie dawki dobowej leku w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Podsumowanie działań niepożądanych odnotowanych podczas badań klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów narządowych MedDRA. Działania niepożądane uporządkowano wg częstości występowania, poczynając od najcięższych, w ramach każdej klasy układów i narządów. W obrębie każdej grupy działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych pogrupowano zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego: bardzo często - leukopenia; często - trombocytopenia, eozynofilia; rzadko - leukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych; bardzo rzadko - agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, aplazja krwinek czerwonych, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, retykulocytoza, niedokrwistość hemolityczna; częstość nieznana - zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko - zaburzenia wynikające z opóźnionej wielonarządowej nadwrażliwości, takie jak: gorączka, wysypka skórna, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, zaburzenia chłoniakopodobne, bóle stawów, leukopenia, eozynofilia, powiększenie wątroby i śledziona z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby i zespołem zanikających dróg żółciowych (destrukcja i zanikanie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), występujące w różnych połączeniach. Zaburzenia czynności mogą dotyczyć również innych narządów, np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy. Bardzo rzadko - reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, hipogammaglobulinemia. Częstość nieznana\*\* - wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: częstość nieznana\*\* - reaktywacja ludzkiego wirusa rodzaju Herpes typ 6. Zaburzenia endokrynologiczne: często - obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszenie osmolalności osocza w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego ADH, co niekiedy może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, splątaniem, zaburzeniami neurologicznymi; bardzo rzadko - mlekotok, ginekomastia. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: rzadko - niedobór kwasu foliowego, zmniejszenie apetytu; bardzo rzadko - ostra porfiria (ostra porfiria przerywana i porfiria mieszana), porfiria nieostra (porfiria skórna późna). Zaburzenia psychiczne: rzadko - omamy (wzrokowe lub słuchowe), depresja, zachowania agresywne, pobudzenie, niepokój, splątanie; bardzo rzadko - aktywacja psychozy. Zaburzenia układu nerwowego: bardzo często - zawroty głowy, ataksja, senność; często - podwójne widzenie, ból głowy; niezbyt często - nietypowe mimowolne ruchy (np. drżenie, asteryksje, dystonia, tiki), oczopląs; rzadko - dyskineza, zaburzenia okoruchowe, zaburzenia mowy (np. dyzartria lub mowa zamazana), zaburzenia choreoatetotyczne, zapalenie nerwów obwodowych, parestezje, niedowład; bardzo rzadko - złośliwy zespół neuroleptyczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z drgawkami klonicznymi mięśni i obwodową eozynofilią, zaburzenia smaku; częstość nieznana\*\* - sedacja, zaburzenia pamięci. Zaburzenia oka: często - zaburzenia akomodacji (np.

niewyraźne widzenie); bardzo rzadko - zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek. Zaburzenia ucha i błędnika: bardzo rzadko - zaburzenia słuchu, np. szum uszny, zwiększenie ostrości słuchu, niedosłuch odbiorczy, zmiana odczuwania wysokości tonów. Zaburzenia serca: rzadko - zaburzenia przewodnictwa w sercu; bardzo rzadko - niemiaryowość, blokada AV z omdleniem, bradykardia, zastoinowa niewydolność krążenia, nasilenie choroby wieńcowej. Zaburzenia naczyń: rzadko - nadciśnienie lub niedociśnienie; bardzo rzadko - zapaść krążeniowa, zakrzep z zatorami (np. zator tętnicy płucnej), zakrzepowe zapalenie żył. Zaburzenia układu oddechowego, płatki piersiowej i śródpiersia: bardzo rzadko - nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np. gorączką, dusznością, zapaleniem płuc lub nietypowym zapaleniem płuc. Zaburzenia żołądka i jelit: bardzo często - wymioty, nudności; często - suchość w jamie ustnej; niezbyt często - biegunka, zaparcia; rzadko - ból brzucha; bardzo rzadko - zapalenie trzustki, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej; częstość nieznana\*\* - zapalenie jelita grubego. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: rzadko - zapalenie wątroby wywołane przez zastój żółci, miąższowe lub typu mieszanego, zespół zanikających dróg żółciowych, żółtaczką; bardzo rzadko - niewydolność wątroby, ziarniniakowe zapalenie wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: bardzo często - pokrzywka, która może być nasiloną, alergiczne zapalenie skóry; niezbyt często - złuszczone zapalenie skóry; rzadko - zespół toczniopodobny układowy, świąd; bardzo rzadko - zespół Stevensa-Johnsona\*, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, uczulenie na światło, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, trądzik, nadmierne pocenie się, wypadanie włosów, nadmierne owłosienie; częstość nieznana - ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)\*\*; rogowacenie liszajowate, całkowita utrata paznokci. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rzadko - osłabienie mięśni; bardzo rzadko - zaburzenia metabolizmu kości (zmniejszenie stężenia wapnia i 25-OH-cholekalcyferolu w osoczu), prowadzące do osteomalacji kości/osteoporozy, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni; częstość nieznana - złamania. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: bardzo rzadko - śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwimocz, skąpomocz, zwiększone stężenie mocznika we krwi/azotemia), zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: bardzo rzadko - zaburzenia seksualne/zaburzenia erekcji, zaburzenia spermatogenezy (ze zmniejszoną ilością nasienia lub ruchliwością plemników). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: bardzo często - zmęczenie. Badania diagnostyczne: bardzo często - zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, zwykle bez znaczenia klinicznego; często - zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej; niezbyt często - zwiększona aktywność aminotransferaz; bardzo rzadko - zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększone stężenie cholesterolu, w tym frakcji HDL i triglicerydów; nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych tarczycy; zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (FT4, T4, T3) i zwiększenie stężenia TSH, zwykle bez objawów klinicznych; zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi; częstość nieznana\*\* - zmniejszenie gęstości mineralnej kości. \*W niektórych krajach azjatyckich działanie zgłaszane jest też jako rzadkie. \*\* Dodatkowe działania niepożądane na podstawie zgłoszeń spontanicznych (częstość występowania nie jest znana). Informacje o wymienionych działaniach niepożądanych pochodzą z doniesień spontanicznych lub opisów przypadków w literaturze, po wyprowadzeniu karbamazepiny do obrotu. Ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie, w populacji o nieznanej wielkości, nie można rzetelnie oszacować częstości ich występowania i dlatego zostały one sklasyfikowane jako działania niepożądane występujące z nieznaną częstością. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej grupy działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. 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. Coraz więcej dowodów wskazuje na związek między obecnością u pacjenta określonych markerów genetycznych, a występowaniem niepożądanych reakcji skórnych, takich jak: SJS, TEN, DRESS, AGEP oraz wysypka grudkowo-plamista. U pacjentów nosicieli allelu HLA-A\*3101 pochodzenia japońskiego oraz europejskiego odnotowano takie reakcje po zastosowaniu karbamazepiny. 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. 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; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr R/0439 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa, tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02. www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Cena urzędowa detaliczna leku Amizepin 200 mg x 50 tabl. wynosi w PLN: 14,33. Kwota dopłaty pacjenta (We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji) wynosi w PLN: 7,18. Kwota dopłaty pacjenta (Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe) wynosi w PLN: 3,98. ChPL: 2017.11.29.