

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amizepin, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej, okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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 zaostrzenie ataków.

Bóle neuropatyczne w neuralgii nerwu trójdzielnego.

Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Padaczka

Dawkę karbamazepiny należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, w celu osiągnięcia odpowiedniej kontroli drgawek.

W ustaleniu optymalnego dawkowania może być pomocne oznaczanie 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) (patrz punkt 4.4).

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 masy ciała 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 dołącza się do stosowanego już schematu leczenia przeciwpadaczkowego należy wprowadzać produkt stopniowo, lub - jeśli to konieczne - modyfikując dawkowanie pozostałych leków przeciwpadaczkowych (patrz punkt 4.5).

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 (patrz informacje dotyczące badań genetycznych oraz reakcji skórnych w punkcie 4.4).

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.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, leki o podobnej strukturze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Leczenie inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5).
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego w wywiadzie.
- Blok przedsionkowo-komorowy.
- Porfiria wątrobowa w wywiadzie (np. porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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 (patrz punkt 4.8). 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 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.

Reakcje skórne

Podczas leczenia karbamazepiną bardzo rzadko zgłaszano poważne reakcje skórne, włączając toksyczne martwicze oddzielanie 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 oddzielania 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 osiągnane 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 (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 (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 (patrz punkt 4.2). 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 kropkową (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 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, leukopenię, eozynofilię, 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), patrz punkt 4.8.

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 wewnętrzny

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 estrogeny 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 produkt, w czasie ciąży, podczas leczenia dzieci i młodzieży, w razie podejrzenia zaburzeń wchłaniania, w razie podejrzenia działania toksycznego w terapii złożonej (patrz punkt 4.5).

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 obniżać 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 przeciwcholinergiczne

Produkt leczniczy Amizepin wykazuje słabe działanie przeciwcholinergiczne. Z tego względu pacjenci z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym oraz pacjenci z zatrzymaniem moczu powinni być ściśle monitorowani w czasie leczenia (patrz punkt 4.8).

Działanie psychiczne

Należy wziąć pod uwagę możliwość uczynienia 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. Patrz punkt 4.5.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być ostrzeżone, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amizepin z hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi może skutkować niepowodzeniem antykoncepcji (patrz punkt 4.5 i 4.6). Zalecane jest stosowanie alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji w czasie leczenia produktem leczniczym Amizepin.

Produkt zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Karbamazepina jest związkiem silnie indukującym CYP 3A4 oraz inne układy enzymatyczne wątroby I i II fazy, i dlatego może zmniejszać stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych leków, metabolizowanych głównie przez CYP 3A4, przyspieszając ich metabolizm.

Enzymem odpowiedzialnym za powstawanie pochodnej 10,11-trans-diolowej z 10,11-epoksydu karbamazepiny jest ludzka mikrosomalna hydrolaza epoksydowa. Jednoczesne podawanie inhibitorów

ludzkiej mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej może spowodować zwiększenie stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu.

Interakcje przeciwwskazane

Nie należy stosować produktu leczniczego Amizepin w połączeniu z inhibitorami MAO. Zastosowanie karbamazepiny jest możliwe po upływie minimum 14 dni lub dłuższym od chwili odstawienia inhibitorów MAO, jeśli sytuacja kliniczna na to pozwoli (patrz przeciwwskazania).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu

Zwiększone stężenie karbamazepiny może powodować działania niepożądane (np. zawroty, senność, bezład, podwójne widzenie), dlatego należy zmodyfikować dawki karbamazepiny i (lub) monitorować jej stężenie w osoczu, gdy produkt podawany jest jednocześnie z wymienionymi niżej substancjami:

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: dekstropropoksyfen.

Leki o działaniu androgennym: danazol.

Antybiotyki: antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna), cyprofloksacyna.

Leki przeciwdepresyjne: fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, trazodon.

Leki przeciwpadaczkowe: wigabatryna.

Leki przeciwgrzybicze: azole (np. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, worykonazol). U pacjentów leczonych worykonazolem lub itraconazolem można zalecić inne leki przeciwpadaczkowe.

Leki przeciwhistaminowe: loratadyna.

Leki przeciwpsychotyczne: olanzapina.

Leki przeciwgruźlicze: izoniazyd.

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

Inhibitory anhidrazy węglanowej: acetazolamid.

Leki sercowo-naczyniowe: diltiazem, werapamil.

Leki stosowane w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych: prawdopodobnie cymetydyna, omeprazol.

Inne interakcje: sok grejpfrutowy, nikotynamid (jedynie w wysokich dawkach).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie czynnego metabolitu, 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu

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

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu

Może zająć konieczność dostosowania dawki produktu leczniczego Amizepin, gdy stosowany jest jednocześnie z wymienionymi niżej substancjami:

Leki przeciwpadaczkowe: okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina (aby uniknąć zatrucia fenytoiną oraz subterapeutycznych stężeń karbamazepiny zaleca się dostosowanie stężenia fenytoiny w osoczu do 13 mikrogramów/ml przed włączeniem karbamazepiny do leczenia) oraz fosfenytoina, prymidon i, choć dane są częściowo sprzeczne, być może również klonazepam.

Leki przeciwnowotworowe: cisplatyna, doksorubicyna.

Leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna.

Leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwastmatyczne: teofilina, aminofilina.

Leki stosowane w dermatologii: izotretynoina.

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

Wpływ produktu leczniczego Amizepin na stężenie w osoczu jednocześnie stosowanych leków

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

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: buprenorfina, metadon, paracetamol (długotrwałe stosowanie karbamazepiny i paracetamolu może wiązać się z hepatotoksycznością), tramadol.

Antybiotyki: doksycyklina, ryfabutyna.

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

Leki przeciwdepresyjne: bupropion, cytalopram, mianseryna, sertralina, trazodon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, amitryptylina, nortryptylina, klomipramina).

Leki przeciwwymiotne: aprepitant.

Leki przeciwpadaczkowe: klobazam, klonazepam, etosuksymid, lamotrygina, okskarbazepina, prymidon, tiagabina, topiramata, kwas walproinowy, zonisamid. Aby uniknąć zatrucia fenytoiną oraz subterapeutycznych stężeń karbamazepiny zaleca się dostosowanie stężenia fenytoiny w osoczu do 13 mikrogramów/ml przed włączeniem karbamazepiny do leczenia. Istnieją rzadkie doniesienia o zwiększeniu stężenia mefenytoiny w osoczu.

Leki przeciwgrzybicze: itraconazol, worykonazol. U pacjentów leczonych worykonazolem lub itraconazolem można zalecić inne leki przeciwpadaczkowe.

Leki przeciw Pasożytnicze: albendazol.

Leki przeciwnowotworowe: imatynib, cyklofosfamid, lapatynib, temsyrolimus.

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

Leki przeciwwirusowe: inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażeń HIV (np. indynawir, rytonawir, sakwinawir).

Leki anksjolityczne: alprazolam.

Leki rozszerzające oskrzela lub przeciwastmatyczne: teofilina.

Środki antykoncepcyjne: hormonalne środki antykoncepcyjne (należy rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji).

Leki sercowo-naczyniowe: antagoniści kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny, np. felodypina), digoksyna, symwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna, ceriwastatyna, iwabradyna.

Kortykosteroidy: kortykosteroidy (np. prednizolon, deksametazon).

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji: tadalafil.

Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus, syrolimus.

Leki stosowane w chorobach tarczycy: lewotyrosyna.

Inne interakcje: produkty lecznicze zawierające estrogeny i (lub) progestageny.

Połączenia, które wymagają rozważenia

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

Jednoczesne stosowanie z izoniazydem może zwiększać hepatotoksyczne działanie izoniazydu.

Podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i litu zwiększa się ryzyko wystąpienia neurotoksycznych objawów niepożądanych, mimo że stężenie litu w osoczu mieści się w zakresie stężeń terapeutycznych.

Stosowanie karbamazepiny jednocześnie z metoklopramidem lub lekami przeciwpsychotycznymi np. haloperydołem, tiorydazyną może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amizepin i niektórych leków moczopędnych (hydrochlorotiazynu, furosemidu) może powodować objawową hiponatremię.

Karbamazepina może wykazywać działanie antagonistyczne w stosunku do niedepolaryzujących leków zwiotczających (np. pankuronium). Należy zwiększyć dawki tych leków i obserwować pacjenta pod kątem szybszego niż oczekiwane zniesienia blokady nerwowo-mięśniowej.

Podobnie jak inne leki psychoaktywne, karbamazepina może zmniejszać tolerancję alkoholu. Należy poinformować pacjentów, aby powstrzymywali się od picia alkoholu.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Z powodu interferencji karbamazepina może spowodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania stężenia perfenazyny w badaniu metodą HPLC.

Karbamazepina i jej metabolit 10,11-epoksyd mogą prowadzić do fałszywie dodatnich wyników oznaczania stężeń trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w badaniu metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Potomstwo matek chorych na epilepsję, niepoddanych leczeniu, jest objęte większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych, w tym malformacji.

W następstwie stosowania karbamazepiny zgłaszano przypadki wad rozwojowych i wrodzonych, włączając rozszczep kręgosłupa, oraz innych wad wrodzonych np.: wad twarzoczaszki, takich jak rozszczep wargi i podniebienia, malformacji sercowo-naczyniowych, spodziectwa oraz zaburzeń wieloukładowych.

Należy poinformować pacjentkę o zwiększonym ryzyku malformacji w przypadku terapii karbamazepiną oraz zapewnić możliwość wykonania badań prenatalnych.

Na podstawie północnoamerykańskiego rejestru ciąż, częstość występowania wad wrodzonych zdefiniowanych jako strukturalne nieprawidłowości o znaczeniu chirurgicznym, medycznym lub kosmetycznym, które zostały rozpoznane w ciągu 12 tygodni od urodzenia, wynosiła 3,0% (95% CI 2,1 do 4,1%) wśród matek poddanych monoterapii z karbamazepiną w pierwszym trymestrze i 1,1% (95% CI 0,35 do 2,5%) wśród kobiet, które w ciąży nie przyjmowały żadnych leków przeciwpadaczkowych (ryzyko względnie: 2,7, 95% CI 1,1 do 7,0).

Biorąc pod uwagę te dane, należy postępować zgodnie z poniższymi zasadami:

- Ciężarne kobiety z padaczką powinny być leczone ze szczególną ostrożnością. Jeśli kobieta otrzymująca karbamazepinę zachodzi w ciążę lub planuje ciążę, lub też zaistnieje konieczność rozpoczęcia leczenia karbamazepiną u kobiety w ciąży, należy dokładnie rozważyć korzyści i możliwe zagrożenia związane z zastosowaniem produktu leczniczego Amizepin, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży.
- U kobiet w wieku rozrodczym produkt leczniczy Amizepin, jeśli to tylko możliwe, należy podawać w monoterapii, ponieważ częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u dzieci urodzonych przez matki leczone kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi, jest większa niż u potomstwa kobiet stosujących jeden lek. Ryzyko wad rozwojowych po narażeniu na karbamazepinę w terapii wielolekowej może być różne w zależności od konkretnych zastosowanych leków i może być wyższe w skojarzeniach wielolekowych zawierających walproinian.
- Należy podawać najmniejsze skuteczne dawki. Zaleca się także monitorowanie stężenia leku w osoczu. Stężenie w osoczu może być utrzymywane w dolnym zakresie terapeutycznym od 4 do 12 µg/ml, pod warunkiem zachowania kontroli nad napadami. Istnieją dowody na to, że ryzyko wad rozwojowych podczas stosowania karbamazepiny jest zależne do dawki, tj. w przypadku dawki dobowej <400 mg, częstość wad rozwojowych była mniejsza niż po zastosowaniu wyższych dawek karbamazepiny.
- Należy poinformować pacjentki o możliwości zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych oraz umożliwić im wykonanie prenatalnych badań diagnostycznych.
- W czasie ciąży nie należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ nasilenie choroby jest szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Kontrola i profilaktyka

Odnotowano, że niedobór kwasu foliowego zwykle występujący w okresie ciąży może nasilać się podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych. Niedobór kwasu foliowego w okresie ciąży może przyczyniać się do wzrostu częstości wad wrodzonych u potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe.

Zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę i w czasie jej trwania.

Noworodki

W celu przeciwdziałania powikłaniom krwotocznym u dziecka, zaleca się profilaktyczne podawanie witaminy K₁ matce w ostatnich tygodniach ciąży a także noworodkowi.

Odnotowano nieliczne przypadki napadów drgawkowych oraz depresji oddechowej u noworodków w związku z przyjmowaniem przez matkę karbamazepiny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwdrgawkowym. W nielicznych przypadkach obserwowano objawy takie jak: wymioty,

biegunka i (lub) zaburzenia odżywiania wskazujące na wystąpienie u noworodków zespołu odstawienia.

Kobiety w wieku rozrodczym a metody antykoncepcji

Z powodu indukcji enzymatycznej, produkt leczniczy Amizepin może znosić działanie doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i (lub) progesteron. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Amizepin.

Karmienie piersią

Karbamazepina przenika do mleka kobiet karmiących piersią, a jej stężenie w mleku wynosi około 25 do 60% wartości stężenia w osoczu. Należy rozważyć korzyści płynące z karmienia piersią, w stosunku do możliwości wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt. Kobiety przyjmujące produkt leczniczy Amizepin mogą karmić piersią pod warunkiem obserwowania, czy u niemowlęcia nie wystąpią działania niepożądane (np. nadmierna senność, alergiczne reakcje skórne). Odnotowano kilka zgłoszeń cholestatycznego zapalenia wątroby u noworodków, które były narażone na karbamazepinę przed porodem i (lub) podczas karmienia piersią. W związku z tym, niemowlęta karmione przez matki leczone karbamazepiną, powinny być uważnie obserwowane pod kątem działań niepożądanych dotyczących wątroby i dróg żółciowych.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może się pogorszyć na skutek drgawek i działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, senność, ataksja, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji i zaburzenia widzenia, występujące zwłaszcza w początkowym okresie leczenia lub w związku z dostosowywaniem dawkowania. Dlatego też pacjenci powinni zachować szczególną ostrożność przy prowadzeniu pojazdów lub obsłudze maszyn.

4.8 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	leukopenia
	Często	trombocytopenia, eozynofilia
	Rzadko	leukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych
	Bardzo rzadko	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, aplazja krwinek czerwonych, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, retikulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
	Nieznana	zahamowanie czynności szpiku kostnego
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	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 śledziony 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
	Nieznana**	wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Nieznana**	reaktywacja ludzkiego wirusa rodzaju Herpes typ 6
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	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	mlekomastia, ginekomastia
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Rzadko	niedobór kwasu foliowego, zmniejszenie apetytu
	Bardzo rzadko	ostra porfiria (ostra porfiria przerywana i porfiria mieszana), porfiria nieostra (porfiria skórna późna)
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Rzadko	omamy (wzrokowe lub słuchowe), depresja, zachowania agresywne, pobudzenie, niepokój, splątanie

	Bardzo rzadko	aktywacja psychozy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	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
	Nieznana**	sedacja, zaburzenia pamięci
<i>Zaburzenia oka</i>	Często	zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie)
	Bardzo rzadko	zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Bardzo rzadko	zaburzenia słuchu, np. szum uszny, zwiększenie ostrości słuchu, niedosłuch odbiorczy, zmiana odczuwania wysokości tonów
<i>Zaburzenia serca</i>	Rzadko	zaburzenia przewodnictwa w sercu
	Bardzo rzadko	niemiarowość, blokada AV z omdleniem, bradykardia, zastoinowa niewydolność krążenia, nasilenie choroby wieńcowej
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Rzadko	nadciśnienie lub niedociśnienie
	Bardzo rzadko	zapaść krążeniowa, zakrzep z zatorami (np. zator tętnicy płucnej), zakrzepowe zapalenie żył
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Bardzo rzadko	nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np. gorączką, dusznością, zapaleniem płuc lub nietypowym zapaleniem płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	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
	Nieznana**	zapalenie jelita grubego
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Rzadko	zapalenie wątroby wywołane przez zastój żółci, miąższowe lub typu mieszanego, zespół zanikających dróg żółciowych, żółtaczka
	Bardzo rzadko	niewydolność wątroby, ziarniniakowe zapalenie wątroby

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Bardzo często	pokrzywka, która może być nasiloną, alergiczne zapalenie skóry
	Niezbyt często	złuszczające zapalenie skóry
	Rzadko	zespół toczniopodobny układowy, świąd
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, uczulenie na światło, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, trądzik, nadmierne pocenie się, wypadanie włosów, nadmierne owłosienie
	Nieznana	ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)** , rogowacenie liszajowate, całkowita utrata paznokci
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	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
	Nieznana	złamania
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	śródmiaższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwiomocz, skąpomocz, zwiększone stężenie mocznika we krwi/azotemia), zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Bardzo rzadko	zaburzenia seksualne/zaburzenia erekcji, zaburzenia spermatogenezy (ze zmniejszoną ilością nasienia lub ruchliwością plemników)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często	zmęczenie
<i>Badania diagnostyczne</i>	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
	Nieznana**	zmniejszenie gęstości mineralnej kości

*W niektórych krajach azjatyckich działanie zgłaszane jest też jako rzadkie. Patrz punkt 4.4.

** 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 wprowadzeniu karbamazepiny do obrotu. Ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie, w populacji o nieznaną wielkość, 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 (patrz punkty 4.2 i 4.4 w celu dalszych informacji).

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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedstawione przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania dotyczą ośrodkowego układu nerwowego, układu krążenia i układu oddechowego oraz działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8.

Obserwowano następujące objawy zatrucia:

zaburzenia układu nerwowego: depresja ośrodkowego układu nerwowego, dezorientacja, zaburzenia świadomości, senność, pobudzenie, omamy, śpiączka, niewyraźne widzenie, dyzartria, mowa zamazana, oczopląs, ataksja, dyskineza, początkowo hiperrefleksja, później hiporefleksja, drgawki, zaburzenia psychomotoryczne, drgawki kloniczne mięśni, hipotermia, rozszerzenie źrenic.

zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: depresja oddechowa, obrzęk płuc.

zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe: tachykardia, niedociśnienie lub nadciśnienie, zaburzenia przewodnictwa w układzie przewodzącym serca z poszerzeniem zespołu QRS, utrata przytomności związana z zatrzymaniem czynności serca.

zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zgłaszano przypadki rabdomiolizy w związku z toksycznością karbamazepiny.

zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszenie perystaltyki jelit.

zaburzenia nerek i dróg moczowych: bezmocz i skąpomocz, zatrzymanie moczu, zatrzymanie płynów, zatrucie wodne wskutek zbliżonego do hormonu ADH działania karbamazepiny.

badania diagnostyczne: hiponatremia, możliwa kwasica metaboliczna, możliwa hiperglikemia, wzrost stężenia mięśniowej fosfokinazy kreatyniny.

Leczenie zatrucia karbamazepiną:

Nie ma swoistej odtrutki na karbamazepinę.

Początkowe leczenie zależy od stanu klinicznego pacjenta, którego należy hospitalizować. Należy oznaczyć stężenie karbamazepiny w osoczu w celu oceny stopnia przedawkowania.

Należy sprowokować wymioty, wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywny. Opóźnienie usunięcia treści żołądkowej może spowodować opóźnione wchłanianie karbamazepiny i doprowadzić do nawrotu zatrucia podczas okresu powracania do zdrowia. Należy podtrzymywać podstawowe czynności życiowe w oddziale intensywnej terapii, ze stałym monitorowaniem czynności serca i starannym wyrównywaniem zaburzeń elektrolitowych.

Zalecenia szczególne

Zalecana jest hemoperfuzja z węglem aktywnym. Hemodializa jest skutecznym sposobem leczenia w przypadku przedawkowania karbamazepiny.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym, kod ATC: N03AF01

Karbamazepina, jako lek przeciwpadaczkowy, jest skuteczna w napadach częściowych (prostych i złożonych) z uogólnieniem wtórnym lub bez, w uogólnionych drgawkach toniczno-klonicznych oraz mieszanych postaciach typów napadów.

Mechanizm działania

Mechanizm działania karbamazepiny, będącej substancją czynną produktu leczniczego Amizepin, został wyjaśniony jedynie częściowo. Karbamazepina stabilizuje nadmiernie pobudzone błony neuronów, hamuje powtarzalne wyładowania neuronalne i zmniejsza rozchodzenie się impulsów pobudzających przez synapsy. Uważa się, że mechanizm przeciwpadaczkowego działania karbamazepiny polega głównie na hamowaniu zależnych od potencjału kanałów sodowych w neuronach zdepolaryzowanych poprzez warunkowaną zużyciem oraz napięciem blokadę kanałów sodowych.

Za działanie przeciwpadaczkowe karbamazepiny wydaje się odpowiadać hamowanie uwalniania glutaminianu i stabilizacja błon neuronów. Z kolei hamowanie szybkości obrotu dopaminy i noradrenaliny może warunkować działanie karbamazepiny w manii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie karbamazepiny z postaci tabletek jest prawie całkowite, jednak przebiega dość wolno. Tradycyjne tabletki pozwalają uzyskać średnie maksymalne stężenie niezmienionej substancji w osoczu w czasie 12 godzin (tabletki do żucia w czasie 6 godzin; syrop w czasie 2 godzin) po podaniu pojedynczej dawki doustnej. Między podawanymi drogą doustną postaciami leku nie ma klinicznie

istotnych różnic w ilości wchłoniętej substancji czynnej. Po podaniu doustnym dawki 400 mg karbamazepiny (tabletki), średnie maksymalne stężenie niezmienionej substancji czynnej w osoczu wynosi około 4,5 µg/ml.

Biodostępność wynosi od 85 do 100%, w zależności od postaci doustnej leku.

Niezależnie od postaci farmaceutycznej, pokarm nie wpływa na stopień i szybkość wchłaniania produktu leczniczego.

Stężenie karbamazepiny w osoczu osiąga stan stacjonarny w ciągu około 1 do 2 tygodni. W indywidualnych przypadkach czas ten zależy od autoindukcji przez karbamazepinę, heteroindukcji przez inne leki indukujące enzymy, stanu pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, dawkowania oraz czasu trwania leczenia.

Różne produkty zawierające karbamazepinę mogą się różnić biodostępnością. Aby uniknąć zmniejszenia skuteczności, ryzyka przełomu drgawkowego oraz nadmiernych działań niepożądanych należy unikać zmian postaci leku.

Dystrybucja

Karbamazepina wiąże się z białkami surowicy w 70-80%. Stężenie niezmienionej substancji w płynie mózgowo-rdzeniowym i ślinie odpowiada stężeniu niezwiązanej z białkami substancji w osoczu (około 20-30%). Stwierdzono, że stężenia w mleku matki stanowią 25-60% odpowiednich stężeń w osoczu.

Karbamazepina przenika przez barierę łożyska.

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

Metabolizm

Karbamazepina metabolizowana jest w wątrobie, gdzie głównym szlakiem metabolicznym jest biotransformacja do epoksydu. Głównymi jej metabolitami są pochodna 10,11-trans-diolowa i jej glukuronid.

Głównym izoenzymem odpowiedzialnym za powstanie 10,11-epoksydu karbamazepiny z karbamazepiny jest cytochrom P450 3A4. Enzymem odpowiedzialnym za powstawanie pochodnej 10,11-trans-diolowej z 10,11-epoksydu karbamazepiny jest ludzka mikrosomalna hydrolaza epoksydowa. Innym metabolitem tej przemiany, lecz o mniejszym znaczeniu, jest 9-hydroksymetylo-10-karbamoiloakrydan.

Po jednorazowym, doustnym podaniu karbamazepiny, około 30% dawki wykrywane jest w moczu w postaci produktów końcowych szlaku przemiany epoksydowej.

Inne ważne szlaki metaboliczne karbamazepiny prowadzą do powstania różnych związków monohydroksylowanych oraz N-glukuronidu karbamazepiny wytwarzanego przez UGT2B7.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionej karbamazepiny, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, wynosi około 36 godzin, a w przypadku dawki wielokrotnej średnio od 16 do 24 godzin (autoindukcja enzymatyczna układu monoooksygenazy wątrobowej) w zależności od czasu trwania leczenia. W wypadku jednoczesnego leczenia skojarzonego z użyciem innych leków wywołujących indukcję enzymatyczną (np. fenytoina, fenobarbital) okres półtrwania karbamazepiny wynosi przeciętnie od 9 do 10 godzin.

Średni okres półtrwania 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu wynosi około 6 godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej samego epoksydu.

Po doustnym podaniu karbamazepiny w dawce jednorazowej 400 mg, około 72% dawki wydalane jest wraz z moczem, z czego około 2% leku w postaci niezmienionej i około 1% w postaci aktywnego metabolitu 10,11-epoksydu, a 28% przyjętej dawki wydalane jest wraz z kałem.

Charakterystyka szczególnych grup pacjentów

Stężenia karbamazepiny w osoczu w stanie stacjonarnym uznawane jako „zakres terapeutyczny” wykazują znaczne różnice indywidualne: u większości pacjentów odnotowano stężenia w zakresie od 4 do 12 µg/ml, co odpowiada wartości 17 do 50 µmol/l.

Stężenie 10,11-epoksydu karbamazepiny (czynnego farmakologicznie metabolitu): w przybliżeniu 30% stężeń karbamazepiny.

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu dawek pojedynczych i wielokrotnych, tolerancji miejscowej, genotoksyczności oraz możliwego działania rakotwórczego, nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach, dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję, są jednak niewystarczające, aby wykluczyć działanie teratogenne karbamazepiny u ludzi.

Badania rakotwórczości

W 2-letnim badaniu rakotwórczości karbamazepiny przeprowadzonym na szczurach wykazano zwiększoną częstość guzów z komórek wątrobowych u samic i łagodnego guza jąder u samców. Nie istnieją jednak przesłanki, aby te odkrycia miały znaczenie dla terapii u ludzi.

Toksyczność reprodukcyjna

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu karbamazepiny na reprodukcję, przeprowadzone na myszach, szczurach i królikach, którym podawano doustnie, w trakcie organogenezy, dawki dobowe toksyczne dla matki (powyżej 200 mg/kg mc. na dobę), wykazały wzrost śmiertelności zarodkowo-płodowej oraz opóźnienie wzrostu płodu. Działanie teratogenne karbamazepiny wykazano w szeregu badań, szczególnie na myszach. Jednakże karbamazepina stosowana w dawkach odpowiadających dawkom przeznaczonym dla ludzi, miała jedynie minimalne lub nie miała żadnego działania teratogenne. Badania na szczurach dotyczące wpływu na reprodukcję, wykazały zmniejszony przyrost masy u potomstwa, występujący po podaniu samicom szczurów dawki 192 mg/kg mc. na dobę.

Płodność

W badaniach toksyczności przewlekłej, u szczurów otrzymujących karbamazepinę występował zależny od dawki zanik jąder i hamowanie spermatogenezy. Margines bezpieczeństwa dla tego działania nie jest znany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC.
50 tabletek wraz z ulotką w pudełku tekturowym.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0439

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.12.1967 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.04.2020 r.

Tekst Charakterystyki zgodny z Decyzją URPL nr DZL-ZLN.4020.126.2020.3.DJ z dn. 09.04.2020 r.