

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Timonil 150 retard
Timonil 300 retard
Timonil 600 retard
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Timonil 150 retard tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje: 150 mg karbamazepínu
Timonil 300 retard tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje: 300 mg karbamazepínu
Timonil 600 retard tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje: 600 mg karbamazepínu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Timonil 150 retard: biele okrúhle ploché tablety s deliacim krížom na jednej strane a označením „T150“ na druhej strane. Deliaci kríž iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehltnutie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Timonil 300 retard: biele okrúhle ploché tablety s deliacim krížom na jednej strane a označením „T“ na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Timonil 600 retard: biele podlhovasté tablety s deliacou ryhou na jednej strane a označením „T“ na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Epilepsia:
jednoduché parciálne záchvaty (fokálne záchvaty); komplexné parciálne záchvaty (psychomotorické záchvaty); záchvaty grand mal, predovšetkým fokálnej genézy (grand mal v spánku, difúzny grand mal); zmiešané formy epilepsii
- Neuralgia n. trigemini
- Genuinná neuralgia n. glossopharyngei
- Bolesťivá diabetická neuropatia
- Neepileptické záchvaty pri skleróze multiplex, ako je napr. neuralgia n. trigemini, tonické záchvaty, paroxyzmálna dyzartria a ataxia, paroxyzmálna parestézia a záchvaty bolesti
- Prevencia záchvatov pri alkoholickom abstinenčnom syndróme
Upozornenie: Karbamazepín sa smie používať na prevenciu záchvatov pri alkoholickom abstinenčnom syndróme len pri súčasnej hospitalizácii pacienta.
- Profylaxia manicko-depresívnych fáz, najmä, ak liečba lítium nebola úspešná, alebo ak pacienti liečení lítium majú rýchle zmeny fáz, a tiež, ak je liečba lítium kontraindikovaná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba karbamazepínom má začať s nízkou, individuálnou, začiatočnou dávkou v závislosti od charakteru a závažnosti choroby. Dávka sa potom postupne zvyšuje až po dosiahnutie čo najúčinnnejšej udržiavacej dávky. Zvyčajná denná dávka sa pohybuje medzi 400 až 1200 mg. Celková denná dávka 1600 mg sa vo všeobecnosti nemá prekročiť, pretože pri vyšších dávkach sa vyskytuje viac nežiaducich účinkov.

Terapeutická dávka sa má stanoviť, najmä pri kombinovanej liečbe, meraním hladín plazmatickej koncentrácie. Podľa klinických skúseností je terapeutická koncentrácia karbamazepínu medzi 4 a 12 µg/ml. V individuálnych prípadoch sa môže požadovaná dávka výrazne odchyliť od odporúčanej začiatočnej a udržiavacej dávky (napr. pri urýchlennom metabolizme v dôsledku enzymatickej indukcie alebo pri liekových interakciách pri kombinovanej liečbe).

Denná dávka býva zvyčajne rozdelená na 1 - 2 jednotlivé dávky. V niektorých prípadoch sa ukázalo osobitne účinným rozdelenie dennej dávky na 4 - 5 jednotlivých dávok. V takýchto prípadoch sú vhodné neretardované formy tabliet.

Poznámka:

Pri prechode z predchádzajúcich liekových foriem (bez predĺženého uvoľňovania) na Timonil retard treba zabezpečiť, aby sa v sére udržala dostatočne vysoká koncentrácia karbamazepínu.

Dávkovanie

Antikonvulzívna liečba

Karbamazepín sa má v liečbe epilepsie prednostne užívať v monoterapii. Liečbu má sledovať odborný lekár (neuroológ, neuropediater). Pri prechode na liečbu karbamazepínom z iného antiepileptika má vysadzovanie predchádzajúceho antiepileptika prebiehať postupne. Vo všeobecnosti je začiatočná denná dávka karbamazepínu u dospelých 300 mg, ktorá sa postupne zvyšuje na udržiavaciu dávku 600 - 1 200 mg. U detí je priemerná denná udržiavacia dávka spravidla 10 - 20 mg/kg telesnej hmotnosti.

Odporúča sa nasledovná schéma dávkovania:

	Timonil retard začiatočná dávka denne v jednej dávke	Timonil retard udržiavacia dávka denne v 1 - 2 jednotl. dávkach
Dospelí	300 mg	600 - 1 200 mg
Deti*:		
6 - 10 rokov	150 mg	300 - 600 mg
11 - 15 rokov	150 mg	600 - 900 mg

*Upozornenie:

Pre deti je vhodná suspenzia s nízkou dávkou.

Užívanie tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča pre deti mladšie ako 6 rokov z dôvodu nedostatočných poznatkov.

Neuralgia n. trigemini, genuinná neuralgia n. glossopharyngei

Denná dávka sa zvyšuje zo začiatočnej úrovne 150 - 300 mg/deň, až kým sa nedosiahne ústup bolesti – s priemernou dávkou 300 - 900 mg/deň (v 1 - 2 jednotlivých dávkach). V niektorých prípadoch potom možno pokračovať v liečbe s nižšou udržiavacou dávkou 300 - 450 mg/deň (v 1 - 2 jednotlivých dávkach).

U starších a citlivých pacientov je postačujúca začiatočná dávka 150 mg/deň (ráno alebo večer).

Bolestivé stavy pri diabetickej neuropatii

Priemerná denná dávka je 600 mg, vo výnimočných prípadoch až 1 200 mg (rozdelená do 2 jednotlivých dávok).

Neepileptické záchvaty pri skleróze multiplex

Priemerná denná dávka je 300 - 900 mg (v 1 - 2 jednotlivých dávkach).

Prevenia záchvatov pri nemocničnej liečbe alkoholického abstinenčného syndrómu

Priemerná denná dávka je 600 mg rozdelená do 2 jednotlivých dávok. V ťažkých prípadoch môže byť počas prvých dní zvýšená až na 1 200 mg. Kombinovanie karbamazepínu s liekmi so sedatívnymi/hypnotickými účinkami sa neodporúča. Podľa potrieb pacienta sa však môže karbamazepín kombinovať s inými liekmi na liečbu alkoholického abstinenčného syndrómu. Počas liečby sa má pravidelne kontrolovať plazmatická hladina karbamazepínu. Vzhľadom na centrálné nervové a vegetatívne nežiaduce účinky (pozri abstinenčné príznaky v časti “Nežiaduce účinky”) sa odporúča starostlivé klinické sledovanie.

Profylaxia manicko-depresívnych stavov

Začiatková dávka je 300 mg karbamazepínu 1-krát denne alebo rozdelená do dvoch dávok po 150 mg, ktorá je zvyčajne postačujúca ako udržiavacia dávka. V prípade potreby sa dávka môže zvýšiť na 450 mg dvakrát denne.

Upozornenie: U pacientov s ťažkými poruchami kardiovaskulárneho systému, chorobami pečene alebo obličiek a u starších pacientov sa odporúča nižšie dávkovanie.

POZNÁMKA: Pred rozhodnutím o začatí liečby pacientov čínskeho (etnikum Han) a thajského pôvodu je potrebné, vždy ak je to možné, vykonať vyšetrenie na HLA-B*1502, pretože táto alela silne predpovedá riziko závažného Stevensovho-Johnsonovho syndrómu spojeného s karbamazepínom (informácie o genetických testoch a kožných reakciách, pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sú deliteľné. Užívajú sa počas jedla alebo po jedle nerozhrýzené s malým množstvom tekutiny (napr. pohár vody), alebo sa môžu najprv nechať rozpustiť vo vode a vzniknutú suspenziu vypiť, pričom ak sa suspenzia okamžite užije, nezníži sa retardovaný účinok lieku.

V niektorých prípadoch sa ako obzvlášť účinné osvedčilo delenie dennej dávky na 4 - 5 jednotlivých dávok. V týchto prípadoch sú vhodné liekové formy bez predĺženého uvoľňovania. Trvanie liečby závisí od indikácie a individuálnej reakcie pacienta. V žiadnom prípade nesmie pacient liek svojvoľne vysadiť. Antiepileptická liečba je v zásade dlhodobá liečba. O začatí liečby, jej trvaní a ukončení liečby karbamazepínom musí vždy rozhodnúť odborný lekár (neuroológ, neuropediater). Vo všeobecnosti sa nemá druh lieku meniť u pacientov bez záchvatov, ak na to neexistujú zdravotné dôvody, keďže vzhľadom na úzku terapeutickú šírku liečiva už mierne zmeny plazmatickej hladiny môžu viesť k recidíve záchvatov alebo k intoxikácii. Vo všeobecnosti sa má uvažovať o znížení dávky alebo ukončení liečby liekom najskôr po 2 - 3 ročnom období bez záchvatov.

Vysadenie sa musí robiť po etapách, postupným znižovaním dávky počas 1 až 2 rokov. Deti môžu zo svojej dávky na kg telesnej hmotnosti “vyrásť” namiesto úpravy dávkovania, pričom sa však nesmie zhoršiť EEG nález.

Pri liečbe neuralgií sa osvedčila liečba s ešte postačujúcou analgetickou dávkou počas niekoľkých týždňov. Opatrným znižovaním dávky sa potom má zistiť, či sa medzičasom nedostavila spontánna remisia. Pri opakovanom nástupe bolesti sa má pokračovať v liečbe s pôvodnou udržiavacou dávkou.

To isté platí pre dĺžku liečby bolestivých stavov pri diabetickej neuropatii a neepileptických záchvatov pri skleróze multiplex.

Pri prevencii záchvatov pri alkoholovom abstinenčnom syndróme sa má liečba karbamazepínom postupne ukončiť po 7 - 10 dňoch.

Profylaxia manicko-depresívnych fáz je dlhodobá liečba.

4.3 Kontraindikácie

Karbamazepín sa nesmie podávať pacientom:

- s existujúcim poškodením kostnej drene s anamnézou potlačenia funkcie kostnej drene
- s atrioventrikulárnym blokom
- so známou precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- so známou precitlivosťou na lieky s príbuznou štruktúrou ako sú tricyklické antidepresíva (napr. amitriptylín, desipramín, nortriptylín)
- s hepatálnou porfýriou, tiež v anamnéze (napr. akútna intermitentná porfýria, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda)
- so súčasnou liečbou vorikonazolom, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby vorikonazolom

Karbamazepín sa nesmie podávať súčasne, alebo po dobu najmenej 14 dní od ukončenia liečby inhibítormi MAO.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbamazepín sa môže podávať len po dôkladnom zvážení potreby a možných rizík a pri dodržaní vhodných preventívnych opatrení u pacientov s:

- predchádzajúcimi alebo existujúcimi hematologickými ochoreniami (ochoreniami krvotvorných orgánov),
- hematologickými reakciami na iné lieky v anamnéze
- poruchami metabolizmu nátria
- ťažkými poruchami funkcie srdca, pečene a obličiek, tiež v anamnéze (pozri časti 4.2 a 4.8)
- myotonickou dystrofiou, pretože v tejto skupine pacientov často dochádza k poruchám kardiálneho vedenia
- pri súčasnej liečbe stiripentolom (používa sa na liečbu ťažkej myoklonickej epilepsie dojčiat [SMEI]), pozri časť 4.5

Vo výnimočných prípadoch sa môže Timonil retard podávať profylakticky v kombinácii s lítiom na liečbu manicko-depresívnych fáz, ak bola monoterapia lítiom neúspešná. Aby sa predišlo interakciám (pozri časť 4.5), nemá sa prekročiť určitá plazmatická koncentrácia karbamazepínu (8 µg/ml), hladina lítia sa má udržiavať v nižšom terapeutickom rozpätí (0,3 až 0,8 mmol/l), pričom liečba neuroleptikami sa musí ukončiť najmenej 8 týždňov vopred a nesmú sa podávať súčasne.

Upozornenie:

U detí mladších ako 6 rokov sa karbamazepín môže podávať len po dôkladnom zvážení prínosu liečby a možných rizík. Potrebné je dodržiavať odporúčania týkajúce sa dávkovania, uvedené v časti 4.2.

Epileptické záchvaty

Keďže karbamazepín môže vyvolať absencie alebo potenciovať už existujúce absencie, nemá sa podávať pacientom s absenciami alebo zmiešanými záchvatmi zahŕňajúcimi absencie. Pri exacerbácii epileptických záchvatov sa má karbamazepín vysadiť.

Hematologické poruchy

Karbamazepín sa spája s agranulocytózou a aplastickou anémiou, ale vzhľadom na nízku incidenciu týchto ochorení je ťažké vyhodnotiť riziko. Pravdepodobnosť výskytu agranulocytózy v neliečenej populácii je 4,7 prípadov/milión osôb ročne a aplastickej anémie sú to 2,0 prípady/milión osôb ročne. Pri použití karbamazepínu veľmi často dochádza k prechodnému alebo trvalému zníženiu počtu trombocytov alebo leukocytov. Vo väčšine prípadov sú však tieto účinky prechodné a nie je pravdepodobné, že by signalizovali začiatok aplastickej anémie alebo agranulocytózy. Odporúča sa vyšetrenie krvného obrazu (vrátane trombocytov, retikulocytov a železa v sére) najprv pred začiatkom liečby karbamazepínom, potom v týždenných intervaloch v priebehu prvého mesiaca liečby a následne

v mesačných intervaloch. Po 6 mesiacoch liečby sú vhodné 2 - 4 kontroly za rok. Pacientov je potrebné upozorniť na včasné príznaky prípadnej hematologickej poruchy, ako aj na prejavy kožných alebo pečenných reakcií. Potrebné je upozorniť pacienta, aby pri prípadnom objavení sa horúčky, bolesti hrdla, alergických kožných reakcií, napríklad vyrážok s opuchom lymfatických uzlín, chrípke podobných ťažkostí, ulcerácií v ústnej dutine, tendencie k tvorbe hematómov, petechií a/alebo purpury počas liečby liekom Timonil retard okamžite vyhľadal lekára a nechal si urobiť vyšetrenie krvného obrazu. Pri ťažkých alergických reakciách je nutné okamžité ukončenie liečby Timonilom retard.

Pri určitých zmenách krvného obrazu (najmä pri leukocytopénii a trombocytopénii) môže byť potrebné ukončenie liečby Timonilom retard; toto vždy platí v prípade, ak sa pacient zároveň sťažuje napríklad na alergické príznaky, horúčku, bolesť hrdla alebo kožné krvácanie.

Ak sa vyskytnú nasledovné prejavy alebo príznaky, je potrebná konzultácia s lekárom alebo sa má liečba karbamazepínom prerušiť:

1. Kontroly sú potrebné v krátkom intervale (do 1 týždňa) pri:
 - horúčke, infekcii
 - kožnej vyrážke
 - všeobecnom pocite slabosti
 - zápale hrdla, ulcerácii ústnej sliznice
 - náhlom výskyte kožných hemorágií
 - vzostupe transamináz
 - poklese leukocytov pod $3 \cdot 10^9/l$ resp. granulocytov pod $1,5 \cdot 10^9/l$
 - poklese trombocytov pod $125 \cdot 10^9/l$
 - poklese retikulocytov pod 0,003 (= $20 \cdot 10^9/l$)
 - vzostupe železa v séru nad 150 $\mu g/dl$
2. Vysadenie karbamazepínu je nutné pri:
 - krvácaní v podobe petechií alebo purpury
 - poklese erytrocytov pod $4 \cdot 10^{12}/l$
 - poklese hematokritu pod 0,32
 - poklese hemoglobínu pod 11 g/dl
 - poklese leukocytov pod $2 \cdot 10^9/l$ alebo granulocytov pod $1 \cdot 10^9/l$, alebo trombocytov pod $80 \cdot 10^9/l$
 - alebo pri symptomatických poruchách krvného obrazu

Vzhľadom na možnosť vzniku nežiaducich účinkov a reakcií precitlivenosti sú potrebné pravidelné kontroly krvného obrazu, hepatálnych a obličkových funkcií, a to predovšetkým pri dlhodobej liečbe. Potrebné je tiež pravidelné vyšetrenie plazmatických koncentrácií karbamazepínu a v prípade kombinovanej liečby aj plazmatických koncentrácií ostatných antiepileptík, a úpravy dennej dávky podľa výsledkov.

Funkcia pečene

Odporúča sa vyšetrenie krvného obrazu a hepatálnych funkcií pred začiatkom liečby Timonilom retard, potom v týždenných intervaloch v priebehu prvého mesiaca liečby a následne v mesačných intervaloch. Po 6 mesiacoch liečby sú vhodné 2 - 4 kontroly za rok. Zvlášť to platí u pacientov so známou poruchou funkcie pečene a u starších pacientov.

Pacientov treba poučiť, aby sa okamžite obrátili na svojho lekára, ak sa objavia príznaky, ako je únava, strata chuti do jedla, nevoľnosť, žlté sfarbenie kože alebo hepatomegália.

Karbamazepín sa má okamžite vysadiť pri zhoršení poruchy funkcie pečene alebo pri aktívnom ochorení pečene.

Funkcia obličiek

Pred začatím liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby karbamazepínom sa odporúča vykonávať úplnú analýzu moču a stanovenie dusíka močoviny v krvi.

Hyponatriémia

Pri používaní karbamazepínu je známy výskyt hyponatriémie. U pacientov s jestvujúcim ochorením obličiek spojeným s nízkou hladinou sodíka alebo u pacientov liečených súčasne liekmi znižujúcimi hladinu sodíka (napr. diuretiká, lieky spojené s nedostatočnou sekréciou ADH) je potrebné pred začatím liečby karbamazepínom stanoviť hladinu sodíka v sére. Následne je potrebné hladiny sodíka v sére stanoviť približne po dvoch týždňoch a následne počas prvých troch mesiacov liečby v mesačných intervaloch alebo podľa klinickej potreby. Uvedené rizikové faktory sa týkajú najmä starších pacientov. Ak sa vyskytne hyponatriémia a ak je to klinicky indikované, dôležitým protichodným opatrením je obmedzenie príjmu vody.

Hypotyroidizmus

Karbamazepín môže u pacientov s hypotyroidizmom cestou indukcie enzýmov znížiť sérové koncentrácie tyroidných hormónov, čo si vyžaduje zvýšenie dávky náhradnej tyroidnej liečby. Z tohto dôvodu sa odporúča sledovanie funkcie štítnej žľazy, aby sa mohli upraviť dávky náhradnej tyroidnej liečby.

Anticholinergické účinky

Karbamazepín má slabú anticholinergickú aktivitu. Pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom a retenciou moču je preto potrebné počas liečby starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

Prechod pacientov na inú formu liečby

Náhle ukončenie liečby karbamazepínom môže vyvolať epileptické záchvaty. Liečba karbamazepínom musí byť preto ukončená postupne počas šiestich mesiacov. Ak je nutný prechod pacientov s epilepsiou z liečby liekom Timonil retard na inú formu liečby, prechod na liečbu iným antiepileptikom musí byť postupný, nie náhly.

Ak sa liečba karbamazepínom musí náhle prerušiť u pacienta s epilepsiou, nastavenie pacienta na iné antiepileptikum sa má vykonať pod clonou vhodného lieku.

Alkoholický abstinenčný syndróm

Upozornenie: Timonil retard sa smie pri indikácii „Prevenia záchvatov pri alkoholickom abstinenčnom syndróme” používať len pri súčasnej hospitalizácii pacienta.

Treba pamätať na skutočnosť, že nežiaduce reakcie na karbamazepín pri liečbe alkoholového abstinenčného syndrómu sú podobné tomuto syndrómu, a môžu byť zamenené s abstinenčnými príznakmi.

Fotosenzitívna reakcia

Kvôli možnosti fotosenzibilizácie sa majú pacienti počas liečby karbamazepínom chrániť pred silným slnečným žiarením.

Kožné reakcie:

Hlásili sa život ohrozujúce kožné reakcie – Stevenson - Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) po použití karbamazepínu.

Pacienti majú byť upozornení na príznaky týchto závažných kožných reakcií a dôkladne sledovaní s ohľadom na možný výskyt kožných reakcií. Najvyššie riziko rozvoja SJS alebo TEN je v prvých týždňoch liečby.

Ak sa vyskytnú príznaky SJS alebo TEN (napr. zhoršujúca sa kožná vyrážka, často s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), liečba karbamazepínom sa má ukončiť.

Najlepšie výsledky pri zvládaní SJS a TEN je možné dosiahnuť včasným stanovením diagnózy a okamžitým ukončením liečby akéhokoľvek podozrivého lieku. Včasné prerušenie liečby je spojené s lepšou prognózou.

Ak dôjde u pacienta po užití karbamazepínu k rozvoju SJS alebo TEN, karbamazepín sa nesmie príslušnému pacientovi nikdy znovu opätovne podať.

Frekvencia výskytu závažných a niekedy smrteľných kožných reakcií, vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a Stevensonho - Johnsonovho syndrómu (SJS), sa v krajinách s prevahou

obyvateľstva kaukazskej (bielej) rasy odhaduje na 1 - 6 z 10 000 nových užívateľov, zatiaľ čo v niektorých ázijských krajinách sa odhaduje asi 10-krát vyššie riziko.

Existuje stále viac dôkazov o úlohe rôznych HLA alel v predispozícii pacientov k imunitne sprostredkovaným nežiaducim účinkom (pozri časť 4.2).

*Alela HLA-B*1502 – čínska (etnikum Han), thajská a ostatná ázijská populácia:*

Ukázalo sa, že pri liečbe karbamazepínom je HLA-B*1502 u osôb čínskeho (etnikum Han) a thajského pôvodu silne spojená s rizikom vzniku závažných kožných reakcií známych ako Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS). Prevalencia alely HLA-B*1502 je v čínskej (etnikum Han) a thajskej populácii približne 10 %. Kedykoľvek to bude možné, je potrebné vykonať u týchto osôb vyšetrenie na túto alelu predtým, než sa začne liečba karbamazepínom (pozri časť 4.2). Ak majú títo pacienti pozitívny test, karbamazepín sa im nemá podávať, pokiaľ existuje akýkoľvek ďalší liečebný variant. U testovaných pacientov, u ktorých sa zistí negatívna HLA-B*1502, existuje nízke riziko SJS, hoci sa tieto reakcie môžu napriek tomu veľmi vzácnne vyskytnúť.

Existujú údaje, ktoré naznačujú zvýšenie rizika výskytu závažných nežiaducich účinkov zahŕňajúcich Stevensov - Johnsonov syndróm (SJS) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) spojených s užívaním karbamazepínu v iných ázijských populáciách. Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. nad 15 % na Filipínach a v Malajzii) sa môže zvažovať genetické testovanie na prítomnosť alely HLA-B*1502 v rizikových populáciách.

Prevalencia alely HLA-B*1502 je zanedbateľná napr. v európskej, africkej, hispánskej populácii a tiež u Japoncov a Kórejcov (< 1 %).

*Alela HLA-A*3101 – európska a japonská populácia*

Existujú údaje, ktoré naznačujú, že prítomnosť alely HLA-A*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom indukovaných kožných nežiaducich účinkov vrátane Stevensovho - Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekmi vyvolanej vyrážky s eozinofiliou (DRESS), alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky (pozri časť 4.8) u Európanov a Japoncov.

Frekvencia výskytu alely HLA-A*3101 sa medzi etnickými populáciami značne líši. V európskej populácii má alela HLA-A*3101 prevalenciu 2 - 5 % a v japonskej populácii približne 10 %.

Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvyšovať riziko karbamazepínom indukovaných kožných nežiaducich účinkov (väčšinou menej závažných) z 5 % v bežnej populácii na 26 % u pacientov európskeho pôvodu, zatiaľ čo jej absencia môže riziko znížiť z 5 % na 3,8 %.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje, ktoré by podporovali odporúčanie vyšetrenia na alelu HLA-A*3101 pred začatím liečby karbamazepínom.

Ak je o pacientoch európskeho alebo japonského pôvodu známe, že sú pozitívni na prítomnosť alely HLA-A*3101, môže sa použitie karbamazepínu zvažovať v prípadoch, ak prínos prevažuje nad rizikami.

Ostatné kožné reakcie

Mierne kožné reakcie, napr. izolovaný makulárny alebo makulopapulózny exantém, ktoré sa tiež môžu vyskytnúť, sú väčšinou krátkodobé a nie sú nebezpečné. Zvyčajne zmiznú v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov, buď počas pokračujúcej liečby, alebo po znížení dávkovania. Pretože môže byť obtiažné odlišiť včasné príznaky závažnejších kožných reakcií od miernych a prechodných reakcií, pacient má byť pod dôsledným dohľadom, pričom sa má počítať s možnosťou okamžitého ukončenia liečby, ak sa nález zhorší počas ďalšieho užívania.

Reakcie z precitlivenosti

Karbamazepín môže vyvolať reakcie z precitlivenosti, vrátane liekového exantému s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), oneskorené poruchy multiorgánovej precitlivenosti s horúčkou, exantémom, vaskulitídou, lymfodenopatiou, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepatosplenomegáliou, abnormálnymi výsledkami pečeňových testov a syndrómom miznúcich žľčovodov (deštrukcia a vymiznutie intrahepatálnych žľčovodov), ktoré sa môžu vyskytnúť v rôznych kombináciách. Postihnuté môžu byť aj iné orgány (napr. pľúca, obličky, pankreas, myokard, hrubé črevo) (pozri časť 4.8).

U pacientov s anamnézou precitlivenosti na oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital alebo lamotrigín sa má Timonil retard podávať až po starostlivom zvážení možných rizík a predpokladaných prospechov liečby, pretože u týchto pacientov existuje zvýšené riziko rozvinutia precitlivenosti aj na karbamazepín.

Dvadsaťpäť až tridsať percent pacientov, ktorí mali reakcie z precitlivenosti na karbamazepín, prejavuje skrížené reakcie s oxkarbazepínom. Skrížená precitlivenosť sa môže vyskytnúť medzi karbamazepínom a aromatickými antiepileptikami (napr. fenytoínom, primidónom a fenobarbitalom). Riziko skrízenej reakcie medzi karbamazepínom a fenobarbitalom alebo fenytoínom je približne 75 %. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky reakcie z precitlivenosti, karbamazepín je potrebné okamžite vysadiť.

Suicídálne myšlienky a správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách sa u pacientov hlásili suicídálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicídálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklučujú možnosť zvýšeného rizika pri karbamazepíne. Pacientov je preto potrebné sledovať na prejavy a príznaky suicídálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicídálnych myšlienok alebo správania.

Tehotenstvo a ženy vo fertilnom veku

Karbamazepín môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Prenatálna expozícia karbamazepínu môže zvýšiť riziká závažných vrodených malformácií a iných nepriaznivých výsledkov vývoja (pozri časť 4.6).

Karbamazepín sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku, pokiaľ prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby.

Ženy vo fertilnom veku majú byť plne informované o potenciálnom riziku pre plod v prípade užívania karbamazepínu počas gravidity.

Pred začatím liečby karbamazepínom je u žien vo fertilnom veku potrebné zvážiť vykonanie tehotenského testu.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a dva týždne po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri nižšie odstavce „Hormonálne kontraceptíva“).

Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť o tom, aby sa v prípade, že plánujú otehotnieť, ihneď poradili so svojím lekárom, aby s ním prediskutovali prechod na alternatívnu liečbu pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú karbamazepín, je potrebné poučiť o tom, aby sa ihneď obrátili na svojho lekára, ak otehotnejú alebo si myslia, že môžu byť tehotné.

Hormonálne kontraceptíva

Krvácanie z prieniku sa hlásilo u pacientok liečených karbamazepínom, ktoré súčasne užívali hormonálnu antikoncepciu (napr. „antikoncepčná tabletká“). V dôsledku indukcie enzýmov môže karbamazepín spôsobiť zlyhanie účinku hormonálnej antikoncepcie, preto je potrebné ženy vo fertilnom veku poučiť o používaní iných účinných antikoncepčných metód (pozri časti 4.5 a 4.6).

Monitorovanie hladín v plazme

Hoci korelácie medzi dávkovaním a hladinami karbamazepínu v plazme, ako aj medzi plazmatickými hladinami a klinickou účinnosťou alebo znášanlivosťou nie sú jednoznačné, monitorovanie hladín karbamazepínu v plazme môže byť užitočné v nasledovných situáciách: prudké zvýšenie frekvencie epileptických záchvatov a overenie si kompliance pacienta, v gravidite, pri liečbe detí a dospievajúcich, pri podozrení na poruchy absorpcie, pri podozrení na toxicitu, ak sa podáva viac ako jeden liek (pozri časť 4.5).

Pády

Liečba Timonilom retard sa spájala s ataxiou, závratmi, somnolenciou, hypotenziou, stavom zmätenosti a sedáciou (pozri časť 4.8), ktoré môžu viesť k pádom a mať za následok zlomeniny alebo iné zranenia. U pacientov s chorobami, ťažkosťami alebo liečbou, ktoré môžu zosilniť tieto účinky, sa

má pravidelne zväziť celkové vyhodnotenie rizika pádov, keď sa pacienti dlhodobo liečia Timonilom retard.

Informácie o pomocných látkach:

Timonil retard obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečba karbamazepínom sa môže začať najskôr dva týždne po ukončení liečby inhibítormi MAO.

Účinky karbamazepínu na plazmatické koncentrácie iných liekov

Karbamazepín indukuje systém cytochrómu P450 (prevažne izoenzým CYP3A4) a transportný proteín P-glykoproteín, takže plazmatické koncentrácie látok, ktoré sú metabolizované systémom cytochrómu P450 a P-glykoproteínu môžu byť znížené alebo dokonca zrušené, a ich dávkovanie môže byť potrebné prispôsobiť klinickým požiadavkám. Indukujúci účinok karbamazepínu môže pretrvávajúť asi 2 týždne po vysadení liečby.

Toto sa vzťahuje napríklad na:

- analgetiká (buprenorfín, fentanyl, metadón, paracetamol, fenazon, tramadol)
- anthelmintiká (prazikvantel, albendazol)
- antikoagulanciá (napr. warfarín, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)
- antidepresíva (bupropión, citalopram, mianserín, nefazodón, sertralín, mirtazapín, trazodón – môže však dôjsť k zosilneniu antidepresívneho účinku trazodónu, tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, amitriptylín, nortriptylín, klomipramín)
- antiemetiká (aprepitant, ondansetrón)
- iné antikonvulzíva (klonazepam, etosuximid, eslikarbazepín, felbamát, primidón, lamotrigín, oxkarbazepín, fenytoín, tiagabín, topiramát, kyselina valproová, zonisamid). Aby sa predišlo intoxikácii fenytoínom a subterapeutickým koncentráciám karbamazepínu, odporúča sa pred pridaním karbamazepínu úprava plazmatickej koncentrácie fenytoínu na 13 mikrogramov/ml.
- antihistaminiká: fexofenadín
- antivirotiká (inhibítory proteázy na liečbu HIV, napr. indinavir, ritonavir, sakvinavir) a antivirotiká na liečbu hepatitídy C (ledipasvir, sofosbuvir)
- antimykotiká (napr. kaspofungín, azolové antimykotiká, napr. vorikonazol, itrakonazol – je možné, že pacienti nebudú reagovať na antimykotiká). U pacientov liečených vorikonazolom alebo itrakonazolom sa odporúča použitie iného antiepileptika.
- benzodiazepíny (alprazolam, klobazam, midazolam – je možné, že pacienti nebudú reagovať na midazolam)
- bronchodilatanciá, antiastmatiká (teofylín)
- liečivá kardiovaskulárneho systému: blokátory kalciového kanála (dihydropyridínová skupina, napr. felodipín, nimodipín), digoxín, simvastatín, atorvastatín, lovastatín, cerivastatín, ivabradín
- kortikosteroidy (napr. prednizolón, dexametazón)
- cytostatiká (imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus)
- hormonálne kontraceptíva
- imunosupresíva (cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus)
- typické neuroleptiká (haloperidol, brómperidol) a atypické neuroleptiká (klozapín, olanzapín, paliperidón, risperidón, kvetiapín, aripiprazol, ziprasidón)
- tetracyklíny (napr. doxycyklín)
- hormóny štítnej žľazy (levotyroxín)
- ďalšie interakcie (estrogény, deriváty progesterónu, chinidín, metylfenidát, propranolol, tadalafil, toremifen, gestrinón, flunarizín, rifabutín)

Kvôli účinku karbamazepínu indukujúcemu enzýmy môže byť účinok hormonálnych kontraceptív neutralizovaný, čo môže viesť k zlyhaniu antikoncepcie ako aj medzimenštruačnému krvácaniu.

Plazmatická koncentrácia fenytoínu môže byť karbamazepínom rovnako znížená ako aj zvýšená, čo môže vo výnimočných prípadoch viesť k stavom zmätenosti, alebo dokonca až ku kóme. Karbamazepín môže znižovať plazmatické hladiny bupropiónu a zvyšovať plazmatickú hladinu jeho metabolitu hydroxybupropiónu, a teda znižovať klinickú účinnosť a bezpečnosť bupropiónu. Karbamazepín môže urýchľovať metabolizmus zotepínu.

Zníženie plazmatickej koncentrácie karbamazepínu

Karbamazepín sa metabolizuje systémom cytochrómu P450 (prevažne izoenzýmom CYP3A4). Induktory CYP3A4 môžu zrýchliť metabolizmus karbamazepínu a viesť k prípadnému poklesu hladiny karbamazepínu v plazme a možnému zníženiu terapeutického účinku. Naopak, môže dôjsť k spomalenému metabolizmu karbamazepínu po vysadení induktora CYP3A4, čo vedie k zvýšeniu plazmatických hladín karbamazepínu.

Plazmatická hladina karbamazepínu sa môže znížiť podaním:

- iných antikonvulzív (klonazepam, metsuximid, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón, progabid, kyselina valproová, valpromid). Aby sa predišlo intoxikácii fenytoínom a subterapeutickým koncentráciám karbamazepínu, odporúča sa pred pridaním karbamazepínu úprava plazmatickej koncentrácie fenytoínu na 13 mikrogramov/ml.
- bronchodilatancií a antiastmatík (teofylín, aminofylín)
- cytostatík (doxorubicín, cisplatina)
- dermatológik: izotretinoín
- rifampicínu
- liekov s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*)

Na druhej strane môžu byť plazmatické hladiny farmakologicky účinného metabolitu karbamazepínu, 10,11-epoxy-karbamazepínu, zvýšené kyselinou valproovou, primidónom a brivaracetamom.

Súčasné podávanie felbamátu môže znížiť hladinu karbamazepínu v plazme a zvýšiť hladinu karbamazepín-10,11-epoxidu, súčasne s tým sa môže koncentrácia felbamátu poklesnúť.

Vzhľadom na toto vzájomné ovplyvňovanie sa najmä pri súčasnom podávaní viacerých antiepileptík odporúčajú pravidelné kontroly plazmatických hladín karbamazepínu a v prípade potreby upravenie jeho dávkovania.

Znížené plazmatické hladiny karbamazepínu môžu spôsobovať zhoršenie základného ochorenia, napr. návrat epileptických záchvatov, záchvatov pri skleróze multiplex alebo pocitu bolesti v tvári, ústach alebo hrdle.

Zvýšenie plazmatickej koncentrácie karbamazepínu

Karbamazepín sa metabolizuje hlavne systémom cytochrómu P450 (prevažne izoenzýmom CYP3A4) na aktívny metabolit karbamazepín-10,11-epoxid. To znamená, že koncentrácia karbamazepínu v plazme sa môže zvýšiť aj pri súčasnej liečbe inhibítormi systému cytochrómu P450.

Plazmatickú koncentráciu karbamazepínu môžu zvýšiť nasledovné liečivá:

- antibiotiká (napr. ciprofloxacín, makrolidové antibiotiká: erytromycín, troleandomycín, klaritromycín, josamycín)
- izoniazid
- antagonisty kalcia (napr. verapamil, diltiazem)
- acetazolamid
- analgetiká (ibuprofén, dextropropoxyfén/propoxyfén – kombinácia s dextropropoxyfénom môže viesť k rozvoju toxicity karbamazepínu)
- antidepresíva (viloxazín, fluoxetín, fluvoxamín, nefazodón, trazodón, paroxetín, pravdepodobne aj dezipramín)
- antiepileptiká (stiripentol, vigabatrín)
- danazol
- tiklopidín
- ritonavír
- azolové antimykotiká (napr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). U pacientov liečených vorikonazolom alebo itrakonazolom sa odporúča použitie iného antiepileptika.

- neuroleptiká (loxapín, olanzapín)
- nikotínamid (vo vysokých dávkach)
- terfenadín, loratadín
- myorelaxanciá (oxybutinín, dantrolén)
- protivredové liečiva (cimetidín, omeprazol)

Zvýšené plazmatické hladiny karbamazepínu môžu viesť k symptómom popísaným v časti 4.8 (napr. závraty, únava, neistota pri chôdzi, dvojité videnie). Pri výskyte týchto príznakov sa musia vyšetriť plazmatické koncentrácie karbamazepínu a v prípade potreby znížiť jeho dávkovanie.

Zvýšená plazmatická koncentrácia aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu:

Humánna mikrozomálna epoxidhydroláza sa identifikovala ako enzým zodpovedný za tvorbu 10,11-transdiolového derivátu z karbamazepín-10,11-epoxidu. Súčasné podávanie inhibítorov humánnej mikrozomálnej epoxidhydrolázy môže mať za následok zvýšenie plazmatickej koncentrácie karbamazepín-10,11-epoxidu. Zvýšené plazmatické hladiny karbamazepín-10,11-epoxidu môžu viesť k príznakom popísaným v časti 4.8 (napr. závraty, únava, neistota pri chôdzi, dvojité videnie). Preto sa pri výskyte týchto príznakov musí skontrolovať plazmatická koncentrácia a v prípade potreby znížiť dávkovanie.

Uvedené príznaky môžu byť spôsobené loxapínom, oxkarbazepínom, primidónom, progabidom, kvetiapiínom, kyselinou valproovou, valnoktamidom, valpromidom, brivaracetamom.

Ostatné interakcie

Pri súčasnom užívaní s levetiracetamom sa môže zvýšiť toxicita karbamazepínu.

Súčasné podávanie karbamazepínu a neuroleptík alebo metoklopramidu môže podporovať výskyt neurologických nežiaducich účinkov. U pacientov liečených súčasne neuroleptikami môže zase karbamazepín znižovať plazmatické hladiny týchto liekov, čím znižuje účinnosť liečby. Potom môže byť potrebné zvýšenie dávky týchto neuroleptík.

Treba tiež upozorniť, že najmä súčasné podávanie lítia a karbamazepínu môže potenciovateľ neurotoxické účinky oboch liekov, aj pri terapeutických hladinách lítia. Preto je nevyhnutné starostlivé sledovanie plazmatických hladín oboch liekov. Liečba neuroleptikami sa má ukončiť najmenej 8 týždňov pred začatím liečby karbamazepínom, a tieto lieky sa nemajú podávať súčasne. Potrebne je sledovať výskyt nasledujúcich neurotoxických príznakov: neistá chôdza, ataxia, horizontálny nystagmus, hyperreflexia, svalové záškľby (svalové fascikulácie).

V literatúre sa uvádza, že podávanie aj karbamazepínu u pacientov už užívajúcich neuroleptiká zvyšuje riziko vzniku malígneho neuroleptického syndrómu alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Karbamazepín môže zvýšiť hepatotoxicitu izoniazidu.

Kombinované podávanie karbamazepínu a niektorých diuretik (hydrochlórotiazid, furosemid) môže znížiť hladiny sodíka v krvi (hyponatriémia).

Účinnosť liekov používaných ako svalové relaxanciá (napr. pankurónium) sa môže karbamazepínom znížiť a teda trvanie neuromuskulárnej blokády sa môže skrátiť. Pacienti, ktorí sa liečia myorelaxanciami, majú byť preto starostlivo sledovaní a dávkovanie týchto liekov sa má v prípade potreby zvýšiť.

Pri súčasnom podávaní izotretinoínu a karbamazepínu sa majú sledovať plazmatické hladiny karbamazepínu.

Súčasné podávanie karbamazepínu a paracetamolu môže znižovať biologickú dostupnosť paracetamolu. Dlhodobé užívanie karbamazepínu a paracetamolu (acetaminofenu) sa môže spájať s hepatotoxicitou.

Karbamazepín zrejme zvyšuje elimináciu hormónov štítnej žľazy a zvyšuje tak ich potrebu u pacientov s hypotyreózou. Preto treba u týchto pacientov so substitučnou terapiou pri začatí a ukončení liečby karbamazepínom vyšetriť parametre činnosti štítnej žľazy a prípadne upraviť dávkovanie hormonálnych liekov štítnej žľazy. Najmä súčasná liečba karbamazepínom a inými antikonvulzivami (napr. fenobarbital) môže zmeniť funkciu štítnej žľazy.

Súčasné podávanie antidepresív typu inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (napr. fluoxetín) môže viesť k vzniku toxického sérotonínového syndrómu.

Súčasné podávanie karbamazepínu a antiarytmík, cyklických antidepresív alebo erytromycínu zvyšuje riziko anomálií kardiálneho vedenia.

Súčasnú podávanie karbamazepínu a eslikarbazepín acetátu môže zvyšovať toxicitu eslikarbazepín acetátu. Dvojité videnie, poruchy koordinácie a závraty sa vyskytovali častejšie pri súčasnom podávaní eslikarbazepín acetátu a karbamazepínu než pri kombinácii eslikarbazepín acetátu s inými antikonvulzívami.

Pri súčasnom podávaní karbamazepínu a oxkarbazepínu došlo k poklesu plazmatických hladín karbamazepínu o 0 - 22 % so súčasným zvýšením epoxy-karbamazepínu o 30 %.

Neodporúča sa používať karbamazepín v kombinácii s nefazodonom (antidepresívum), pretože karbamazepín spôsobuje výraznejší pokles plazmatickej koncentrácie nefazodonu alebo dokonca aj úplnú stratu jeho účinku. Navyše počas súbežného podávania nefazodonu a karbamazepínu sa zvýši plazmatická koncentrácia karbamazepínu a koncentrácia jeho aktívneho metabolitu, karbamazepín-10,11-epoxidu sa zníži.

Hlásili sa prípady zvýšenej biologickej dostupnosti a zvýšených plazmatických hladín karbamazepínu v súvislosti s pitím grapefruitového džúsu.

Podobne ako iné psychoaktívne látky, aj karbamazepín môže u pacientov znižovať toleranciu alkoholu. Preto by pacienti počas liečby nemali piť alkohol.

Súbežné používanie karbamazepínu s priamo účinkujúcimi perorálnymi antikoagulanciami (rivaroxabanom, dabigatranom, apixabanom a edoxabanom) môže mať za následok zníženie koncentrácií priamo účinkujúcich perorálnych antikoagulancií v plazme, čo prináša riziko trombózy. Ak je súbežné používanie potrebné, odporúča sa dôsledné sledovanie prejavov a príznakov trombózy.

Interferencia so sérologickými testami

Karbamazepín môže kvôli interferencii zapríčiniť falošne pozitívne výsledky koncentrácií perfenazínu pri HPLC analýze. Karbamazepín a 10,11-epoxid metabolit môžu zapríčiniť falošne pozitívne výsledky koncentrácie tricyklických antidepresív pri metóde imunoanalýzy využívajúcej fluorescenčnú polarizáciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

V období gravidity a počas laktácie sa má karbamazepín predpisovať len po starostlivom zvážení prínosu liečby a rizík ošetrojúcim lekárom.

Gravidita

Karbamazepín sa nemá používať počas gravidity pre psychiatrické indikácie a neuropatickú bolesť.

Riziko súvisiace s antiepileptikami všeobecne

Všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú antiepileptickú liečbu, a najmä ženám, ktoré plánujú otehotnieť, a tehotným ženám sa má poskytnúť odborné lekárske poradenstvo o potenciálnych rizikách pre plod v dôsledku záchvatov a antiepileptickej liečby. Je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptikami (antiepileptic drug, AED), pretože to môže viesť k záchvatom, ktoré môžu mať vážne následky pre ženu a nenarodené dieťa. Ak je to možné, na liečbu epilepsie počas gravidity sa uprednostňuje monoterapia, pretože liečba viacerými AED sa, v závislosti od súbežne podávaných AED, môže spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

Riziká súvisiace s karbamazepínom

Timonil retard prechádza u ľudí placentou. Prenatálna expozícia karbamazepínu môže zvýšiť riziká vrodených malformácií a iných nepriaznivých výsledkov vývoja. U ľudí sa expozícia karbamazepínu počas gravidity spája s 2- až 3-krát vyššou frekvenciou výskytu závažných malformácií ako v celkovej populácii, kde je frekvencia výskytu 2-3 %.

U potomkov žien, ktoré užívali karbamazepín počas tehotenstva, boli hlásené malformácie, ako sú chyby neurálnej trubice (spina bifida), chyby lebky, napríklad rázštep pery/podnebia, kardiovaskulárne malformácie, hypospádie, hypoplázie prstov a iné anomálie postihujúce rôzne orgánové systémy (tiež známe/popisované ako fetálny antikonvulzívny syndróm). Epidemiologické štúdie indikujú, že riziko spina bifida je zvýšené na 1 %, t.j. približne 10-krát vyššie ako je normálny výskyt. Odporúča sa špecializované prenatálne sledovanie výskytu týchto malformácií. U detí narodených ženám s epilepsiou, ktoré počas gravidity užívali karbamazepín samotný alebo v kombinácii s inými AED, bola hlásená porucha neurologického vývoja. Štúdie týkajúce sa rizika

porúch neurologického vývoja u detí vystavených karbamazepínu počas gravidity sú protichodné a riziko sa nedá vylúčiť.

Karbamazepín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Žena má byť plne informovaná o rizikách užívania karbamazepínu počas gravidity a má im rozumieť.

Z dôkazov vyplýva, že riziko malformácie pri liečbe karbamazepínom môže závisieť od dávky. Ak na základe dôkladného vyhodnotenia rizík a prínosov nie je vhodná žiadna alternatívna možnosť liečby a v liečbe karbamazepínom sa pokračuje, má sa karbamazepín podávať v monoterapii a v najnižšej účinnej dávke a odporúča sa monitorovanie plazmatických hladín. Plazmatické koncentrácie možno udržiavať na dolnej hranici terapeutickej dávky v rozsahu 4 až 12 mikrogramov/ml, pokiaľ sa zachová kontrola záchvatov. Pri dávke < 400 mg karbamazepínu denne je miera malformácií nižšia, ako pri vyšších dávkach.

V súvislosti s užívaním karbamazepínu a iných antiepileptík sa hlásilo niekoľko prípadov záchvatov a/alebo respiračnej depresie u novorodencov, ako aj niekoľko prípadov vracania, hnačky a/alebo zníženého prijímania potravy. Môžu to byť znaky abstinenčných príznakov u novorodencov.

Bolo hlásené, že niektoré antiepileptiká, ako je karbamazepín, znižujú hladiny folátu v sére. Tento nedostatok môže prispieť k zvýšenému výskytu vrodených chýb u potomkov liečených žien s epilepsiou. Pred graviditou a počas nej sa odporúča suplementácia kyseliny listovej. Na prevenciu porúch krvácania u potomkov sa tiež odporúča podávať vitamín K1 matke počas posledných týždňov gravidity a aj novonarodenému dieťaťu.

Ak žena plánuje otehotnieť, je potrebné urobiť všetko pre to, aby pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie prešla na vhodnú alternatívnu liečbu. Ak žena otehotnie počas liečby karbamazepínom, má byť odoslaná k špecialistovi na prehodnotenie liečby karbamazepínom a zváženie alternatívnych možností liečby.

Ženy vo fertilnom veku

Karbamazepín sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku, pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Žena má byť plne informovaná o riziku možného poškodenia plodu v prípade užívania karbamazepínu počas gravidity a teda o význame plánovania gravidity a má mu rozumieť. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby karbamazepínom zvážiť vykonanie tehotenského testu.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a dva týždne po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. V dôsledku indukcie enzýmov môže karbamazepín spôsobiť zlyhanie účinku hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5), preto je potrebné ženy vo fertilnom veku poučiť o používaní iných účinných antikoncepčných metód. Musí sa používať aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (napríklad vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. Pri výbere metódy antikoncepcie je potrebné v každom prípade posúdiť individuálne okolnosti a do diskusie zapojiť pacientku.

Dojčenie

Liečivo karbamazepín a jeho farmakologicky účinné metabolity prechádzajú do materského mlieka (asi 25 až 60 % koncentrácií v plazme). Prínos dojčenia sa má zvážiť vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov u dojčat'a. Dojča sa má sledovať pre výskyt možných nežiaducich účinkov lieku (znížený prírastok hmotnosti, výrazná ospalosť, alergické kožné reakcie). Ak sa tieto účinky objavia, dojča je potrebné odstaviť. U novorodencov exponovaných karbamazepínu počas tehotenstva a/alebo dojčenia boli zaznamenané prípady cholestatickej hepatitídy. U dojčiat matiek liečených karbamazepínom sa musia preto starostlivo sledovať nežiaduce hepatobiliárne účinky.

Fertilita

Vyskytli sa veľmi zriedkavé hlásenia o sexuálnej dysfunkcii, napr. o erektilnej dysfunkcii alebo zníženom libide, rovnako ako o zhoršenej fertilitate mužov a/alebo poruchách spermatogenézy.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na možnosť výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s pôsobením karbamazepínu na CNS, ako závraty, malátnosť, únavnosť, ataxia, diplopia, poruchy akomodácie a rozmazané videnie na začiatku liečby alebo pri vyšších dávkach a/alebo pri súčasnom podávaní iných liekov, ktoré tiež ovplyvňujú centrálnu nervovú sústavu, môže Timonil retard – dokonca aj ak sa užíva podľa pokynov a nezávisle od vplyvu základného ochorenia – znížiť schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať bez bezpečnej opory. To platí vo zvýšenej miere pri súčasnej konzumácii alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky boli zoradené podľa frekvencie výskytu použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Pozorované nežiaduce účinky sa vyskytovali častejšie pri súčasnom podávaní karbamazepínu s inými antiepileptikami (kombinovaná liečba) než pri liečbe samotným karbamazepínom (monoterapia).

Niektoré nežiaduce účinky boli závislé od dávky, najmä na začiatku liečby, ak bola počiatočná dávka príliš vysoká, alebo sa veľmi často alebo často vyskytli u starších pacientov. Patria medzi ne poruchy centrálnej nervovej sústavy (závraty, bolesti hlavy, ataxia, spavosť, útlm, dvojité videnie), poruchy gastrointestinálneho traktu (nauzea, vracanie) a alergické kožné reakcie.

Nežiaduce účinky závislé od dávky sa zvyčajne po niekoľkých dňoch zmiernia samé alebo po dočasnom znížení dávky. Preto, ak je to možné, by sa malo dávkovanie lieku Timonil retard titrovať. Poruchy centrálnej nervovej sústavy môžu byť znakom relatívne priveľkej dávky alebo veľkého kolísania plazmatických hladín, preto sa v týchto prípadoch odporúča kontrola plazmatických hladín.

Môžu sa prejaviť nasledovné nežiaduce účinky:

Infekcie a nákazy

Neznáme: reaktivácia infekcie humánneho herpesvírusu 6.

Psychické poruchy

Zriedkavé: depresívne poruchy alebo poruchy nálady (napr. fóbické poruchy), mánia, agresívne správanie, sťažené myslenie, ochudobnenie motivácie, halucinácie (sluchové a vizuálne), anorexia

Neznáme: aktivácia latentných psychóz.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: únava

Časté: útlm*, somnolencia*, spavosť*, závraty*, ataxia* (ataxické a cerebelárne poruchy)

Menej časté: bolesti hlavy a hlavne u starších pacientov, stavy zmätenosti a nepokoja (agitovanosť), poruchy pohybu očí.

Zriedkavé: mimovoľné pohyby ako tremor, asterixis*, dystónia, tiky* alebo nystagmus* u starších pacientov a pacientov s mozgovým poškodením, dyskinetické poruchy ako orofaciálne dyskinézy* (mimovoľné pohyby v oblasti úst a tváre ako grimasy) alebo choreoatetózy* (mimovoľné pohyby rôznych častí tela), polyneuropatia, periférna neuropatia, parestézia

Veľmi zriedkavé: poruchy reči, dyzestézie*, svalová slabosť, zápaly nervov (periférne neuritídy), slabosť dolných končatín (paréza), poruchy chuti*, malígný neuroleptický syndróm

Neznáme: zhoršenie pamäti

Existujú indikácie, že karbamazepín môže viesť k exacerbácii príznakov sklerózy multiplex. Ako pri iných antiepileptikách, aj pri karbamazepíne sa môžu častejšie vyskytovať záchvaty; môže zhoršovať alebo vyvolať najmä záchvaty absencií.

Poruchy oka

Časté: poruchy akomodácie (napr. rozmazané videnie), diplopia

Zriedkavé: konjunktivitída,

Veľmi zriedkavé: iné prechodné poruchy videnia, zvýšený vnútroočný tlak

Neznáme: zákal šošovky

Hlásené boli prípady retinotoxicity u dvoch pacientov s dlhodobou liečbou karbamazepínom; toto sa vyriešilo po vysadení karbamazepínu.

Poruchy ucha a labyrintu

Veľmi zriedkavé: poruchy sluchu, napr. tinnitus, hyperakúzia, hypoakúzia, zmena vnímania výšky tónov

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artralgie, myalgie a svalové kŕče (každý z týchto nežiaducich účinkov je reverzibilný po vysadení karbamazepínu).

Neznáme: zlomeniny

Boli hlásené prípady zníženej minerálnej hustoty kostí, osteopénie, osteoporózy a zlomenin u pacientov po dlhodobej liečbe liekom Timonil retard. Mechanizmus, ktorým Timonil retard ovplyvňuje kostný metabolizmus, nie je známy.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pribúdajú dôkazy o súvislosti medzi genetickými markermi a výskytom kožných nežiaducich účinkov, ako sú SJS, TEN, DRESS, AGEP a makulopapulárna vyrážka. U japonských a európskych pacientov sa hlásenia týchto reakcií spájali s užívaním karbamazepínu a prítomnosťou alely HLA-A*3101. U pacientov čínskeho (etnikum Han) a thajského pôvodu a u niektorých ďalších ázijských populácií sa preukázala silná súvislosť medzi prítomnosťou ďalšieho markera, alely HLA-B*1502, a SJS a TEN (viac informácií si pozrite v časti 4.2 a 4.4).

Menej časté: alergické kožné reakcie s horúčkou alebo bez nej, ako je napr. žihľavka, ktorá môže byť závažná, pruritus, exfoliatívna dermatitída, erythrodermia, fotosenzibilita, erythema exsudative multiforme a erythema nodosum, purpura a lupus erythematosus disseminatus

Veľmi zriedkavé: Závažné kožné nežiaduce účinky: Boli hlásené Stevenson - Johnsonov syndróm (SJS)* a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4). Zmeny v pigmentácii kože, akné, hirsutizmus, vypadávanie vlasov, potenie

Neznáme: vitiligo, lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lišajníková keratóza, onychomadéza

Poruchy ciev

Menej časté: vaskulitída

Neznáme: tromboflebitída, tromboembolizmus

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: leukopénia, najčastejšie benigná, v asi 10 % prípadov prechodná, v 2 % dlhodobá

Časté: eozinofília, trombocytopénia

Zriedkavé: leukocytóza, lymfadenopatia, pokles hladín kyseliny listovej v sére

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, aplastická anémia a iné formy anémií (hemolytická, megaloblastická), pancytopénia, čistá aplázia červených krviniek, akútna intermitentná porfýria, variegated porphyria, porphyria cutanea tarda, retikulocytóza

Neznáme: zväčšená slezina, zlyhanie kostnej drene

Karbamazepín sa musí vysadiť pri objavení sa leukocytopénie (hlavne neutropénia) alebo trombocytopénie a/alebo v spojení s alergickými kožnými prejavmi a horúčkou.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea a vracanie*

Časté: sucho v ústach*

Menej časté: hnačka*, zápcha*

Zriedkavé: strata chuti do jedla*, bolesti žalúdka*

Veľmi zriedkavé: pankreatitída, stomatitída*, glositída*

Neznáme: gingivitída*, kolitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi časté: zvýšené hodnoty gamma-GT (v dôsledku indukcie pečenej enzýmov), zvyčajne klinicky nerelevantné

Časté: zvýšená krvná alkalická fosfatáza

Menej časté: zvýšené transaminázy

Zriedkavé: syndróm miznúcich žlčovodov, najmä počas prvých mesiacov liečby, cholestatická, parenchymálna (hepatocelulárna) alebo zmiešaná forma hepatitídy, akútna (život ohrozujúca) hepatitída, žltáčka

Veľmi zriedkavé: granulomatózne ochorenie pečene, zlyhanie pečene

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: edémy, váhový prírastok

Neznáme: zníženie hladín kalcia v sére vďaka zrýchlenému metabolizmu 25-hydroxycholecalciferolu, čo môže ojedinele viesť až k osteomalácii; hyperamonémia.

Poruchy endokrinného systému

Časté: zadržiavanie tekutín, hyponatrémia a zníženie osmolarity krvi v dôsledku účinku podobného účinku antidiuretického hormónu (ADH), vedúcemu v zriedkavých prípadoch k intoxikácii vodou sprevádzanej letargiou, vracaním, bolesťami hlavy, stavmi zmätenosti a inými neurologickými poruchami

Veľmi zriedkavé: zvýšené hladiny prolaktínu s klinickými prejavmi alebo bez nich, ako galaktorea a gynecomastia, vysoký cholesterol, vrátane HDL cholesterolu a triglyceridov, zvýšený voľný kortizol v sére

Neznáme: zmeny parametrov štítnej žľazy T₃, T₄, TSH a FT₄, najmä pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami

Existujú indikácie znížených hladín vitamínu B 12 a zvýšených hladín homocysteínu v sére.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: embólia (napr. pľúcna embólia)

Veľmi zriedkavé: hypersenzitívne reakcie pľúc s horúčkou, dyspnoe a pneumonitídou alebo pneumóniou (alveolitis), pľúcna fibróza

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: porucha obličkových funkcií, ktorú možno dať niekedy do súvislosti s antidiuretickým účinkom karbamazepínu, napr. proteinúria, hematuria, oligúria, zvýšenie hladín dusíka močoviny v krvi (BUN)/azotémia alebo ďalšie príznaky ochorenia obličiek

Veľmi zriedkavé: tubulointersticiálna nefritída

Neznáme: zlyhanie obličiek, dyzúria, polakizúria, močová retencia

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé: znížená mužská fertilita a/alebo abnormálna spermatogenéza (znížený počet a/alebo pohyblivosť spermíí), sexuálna dysfunkcia, sexuálne poruchy ako erektylná dysfunkcia, zníženie libida

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: poruchy kardiálneho vedenia, napr. AV blok (veľmi zriedkavo so synkopou), hypertenzia, hypotenzia (najmä pri vysokej dávke)

Veľmi zriedkavé: bradykardia, srdcové arytmie, zlyhanie srdca, zhoršenie koronárnej choroby srdca (najmä u starších pacientov alebo u pacientov so známymi poruchami srdcových funkcií), cirkulačný kolaps

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: oneskorené reakcie precitlivenosti, postihujúce viac orgánových systémov, s horúčkou, alergickými kožnými reakciami, vaskulitídou, zväčšením lymfatických uzlín, pseudolymfómom, bolesťami kĺbov, leukopéniou, eozinofiliou, zväčšením pečene a sleziny alebo so zmenami pečenej funkcie, syndrómom miznúcich žlčovodov (progresívna cholestatická hepatopatia s

deštrukciou a miznutím intrahepatálnych žlčovodov). Tieto prejavy sa môžu vyskytovať v rôznych kombináciách a môžu postihnúť aj iné orgány, ako pľúca, obličky, pankreas, myokard a hrubé črevo (pozri tiež *Poruchy kože a podkožného tkaniva*)

Veľmi zriedkavé: anafylaxia, aseptická meningitída s myoklonom a eozinofiliou alebo bez nich, angioedém

Neznáme: skrížené alergické reakcie s inými antiepileptikami

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi zriedkavé: hypogamaglobulinémia

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Neznáme: Pád (spájaný s ataxiou, závratmi, somnolenciou, hypotenziou, stavom zmätenosti a sedáciou vyvolanými liečbou Timonilom retard) (pozri časť 4.4).

* Tieto nežiaduce účinky zvyčajne zmiznú spontánne, spravidla po 8 - 14 dňoch alebo po prechodnom znížení dávky. Preto sa má dávka lieku podľa možnosti zvyšovať postupne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade intoxikácie treba vždy uvažovať aj o možnosti kombinovanej intoxikácie, napr. pri požití viac druhov liekov so samovraždovým úmyslom.

Pri intoxikácii karbamazepínom sa často stretávame s veľmi vysokými dávkami (4 - 20 g), keď plazmatická hladina vždy presahuje 20 µg/ml.

V literatúre boli popísané prípady intoxikácie niekedy so smrteľným ukončením (po požití karbamazepínu so samovraždovým úmyslom alebo po náhodnom požití). Pacienti prežili náhodné alebo samovraždové požitie s plazmatickou koncentráciou až 38 µg/ml.

Príznaky intoxikácie

Pri každom predávkovaní karbamazepínom sa môžu vo zvýšenej miere prejaviť príznaky popísané v časti 4.8, ako sú znížená porucha vedomia, závraty, ataxia, ospalosť, stupor, kóma, nauzea, vracanie, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka, nepokoj, zmätenosť, mimovoľné pohyby, dyzartria, mydriáza, nystagmus, návaly horúčavy, retencia moču, respiračná depresia, cyanóza, opistotonus, abnormality reflexov (zvýšenie alebo zníženie), hypotermia.

Môžu sa objaviť aj nasledujúce symptómy: tremor, vzrušenie, tonicko-klonické kŕče, respiračné a kardiovaskulárne poruchy, skôr s poklesom krvného tlaku (ale niekedy s jeho vzostupom), tachykardia a AV blok, poruchy vedomia až k zastaveniu dýchania a srdcovej činnosti.

Môžu sa tiež objaviť EEG dysrytmie a zmeny na EKG (arytmie, prevodové poruchy). V ojedinelých prípadoch sa zistili aj zmeny laboratórnych parametrov: leukocytóza, leukopénia, neutropénia, glykozúria, acetonúria.

Zaznamenali sa prípady rabdomyolýzy spojenej s karbamazepínovou toxicitou.

Spôsob prístupu pri intoxikácii

Špecifické antidotum pri akútnej intoxikácii karbamazepínom zatiaľ neexistuje. Liečba predávkovania je preto symptomatická, t.j. hospitalizácia, stanovenie hladiny karbamazepínu v plazme, aby sa potvrdila otrava karbamazepínom a zistila sa miera predávkovania, čo najrýchlejšia eliminácia jedu vyvolaním vracania a/alebo výplachom žalúdka a snaha znížiť absorpciu včasným podaním napríklad aktívneho uhlia alebo laxatíva. Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka môže mať za následok oneskorenú absorpciu, vedúcu k relapsu počas zotavovania sa z intoxikácie. Za sústavného klinického sledovania je nutné zaistiť vitálne funkcie, sledovať plazmatickú koncentráciu a srdcové funkcie, v prípade potreby úprava zmien elektrolytovej rovnováhy.

Pri záchvatoch kŕčov sa majú podať vhodné antikonvulzíva. V literatúre sa neodporúča podanie barbiturátov vzhľadom k riziku vyvolania útlmu dýchania, najmä u detí.

Odporúčala sa hemoperfúzia cez aktívne uhlie. Hemodialýza je účinnou možnosťou pre liečenie predávkovania karbamazepínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, deriváty karboxamidu
ATC-kód: N03AF01

Karbamazepín je dibenzoazepínový derivát.

Liečivo prejavuje chemicky podobné vlastnosti ako tricyklické antidepresíva a farmakologicky podobné ako fenytoín. Mechanizmus účinku nie je úplne jasný. Podobne ako fenytoín, aj karbamazepín potláča synaptické prenosy, a tým znižuje ďalší prenos konvulzívnych výbojov. Vo vyšších koncentráciách karbamazepín znižuje posttetanickú potenciáciu.

Analgetický účinok pri neuralgii trigeminu nastáva pravdepodobne v dôsledku inhibície synaptických prenosov vzruchu v miechovom jadre nervus trigeminus.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V závislosti od galenickej formy sa karbamazepín absorbuje po perorálnom podaní relatívne pomaly a takmer úplne.

Absorpčný polčas je v priemere 8,5 hodín a prejavuje veľké intra- a interindividuálne rozdiely (približne od 1,7 do 12 hodín).

Maximálne plazmatické hladiny po jednorazovej dávke sa dosiahnu (v závislosti od galenickej formy) u dospelého po 4 až 16 hodinách (veľmi zriedka až po 35 hodinách) a u detí po približne 4 - 6 hodinách. Plazmatické hladiny nie sú lineárne závislé od dávky a pri vyššom dávkovaní prejavujú plochý priebeh krivky. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú rýchlejšie po podaní suspenzie než po podaní normálnych tabliet alebo tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Plazmatické hladiny po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním sú nižšie než po podaní neretardovaných tabliet. Po 2 - 8 dňoch sa dosiahne stacionárny stav. Neexistuje žiadna úzka súvislosť medzi dávkou karbamazepínu a plazmatickou koncentráciou v stacionárnom stave. V stacionárnom stave sú fluktuácie plazmatickej hladiny karbamazepínu a jeho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu pri intervale dávok 8 alebo 12 hodín malé.

V literatúre sa uvádza, že čo sa týka terapeutickkej a toxickej koncentrácie, bezzáchvatový stav sa môže dosiahnuť pri plazmatickej hladine 4 až 12 µg/ml. Prekročenie plazmatickej hladiny 20 µg/ml viedlo k zhoršovaniu klinického obrazu. Zmiernenie bolesti pri neuralgii trigeminu sa dosahuje pri plazmatickej koncentrácii 5 až 18 µg/ml.

Prahová koncentrácia výskytu nežiaducich účinkov je približne 8 až 9 µg/ml.

Distribúcia

Celkový distribučný objem sa u človeka udáva medzi hodnotami 0,8 - 1,9 l/kg.

70 % až 80 % karbamazepínu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Voľná frakcia karbamazepínu je až do koncentrácie 50 µg/ml konštantná. Na plazmatické bielkoviny sa viaže aj 48 % až 53 % (približne 0,74 l/kg) karbamazepín-10,11-epoxidu, farmakologicky aktívneho metabolitu.

Pravdepodobné sú farmakologické interakcie, pozri 4.5.

Koncentrácia karbamazepínu v cerebrospinálnej tekutine je asi 33 % zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. Koncentrácia karbamazepínu v slinách zodpovedá koncentrácii voľnej materskej substancie. Keďže je v dobrej korelácii k plazmatickej hladine (asi 20 - 30 %), koncentrácia karbamazepínu v slinách sa po vynásobení koeficientom 4 môže využiť na orientačné určenie plazmatickej koncentrácie.

Karbamazepín prechádza placentárnou bariérou a prechádza do plodu, ako aj do materského mlieka (asi 58 % plazmatickej koncentrácie). Koncentrácie karbamazepínu zistené v plazme dojčených detí zodpovedajú koncentráciám v materskom mlieku ich matiek.

Biotransformácia

Karbamazepín sa v pečeni oxiduje, dezaminuje, hydroxyluje a konečne esterifikuje s kyselinou glukurónovou.

Doteraz bolo v ľudskom moči izolovaných sedem metabolitov karbamazepínu. V najväčšej miere ide o farmakologicky neaktívny metabolit trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrokarbamazepín, pričom len 0,1 % až 2 % predstavuje metabolit karbamazepín-10,11-epoxid, ktorý sám má antikonvulzívne účinky.

Eliminácia

Po jednorazovom podaní je karbamazepín eliminovaný z plazmy s polčasom asi 36 (18 - 65) hodín. Po dlhodobej liečbe klesá hodnota polčasu v dôsledku enzymatickej indukcie o asi 50 %, t.j. na 10 - 20 hodín. Keď sa karbamazepín podáva v kombinácii s inými antiepileptikami, polčas je kratší (priemerne 6 - 10 hodín) než pri monoterapii (11 - 13 hodín); u detí sú polčasy kratšie než u dospelých, u novorodencov sú však dlhšie než u dojčiat.

Plazmatický klírens je u zdravého človeka približne $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg, u pacientov s monoterapiou asi $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg a u pacientov s kombinovanou terapiou $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg.

Po jednorazovom perorálnom podaní sa vylúčilo asi 72 % podanej dávky vo forme metabolitov močom. Zvyšných 28 % sa vylúčilo stolicou, z toho časť v nemetabolizovanej forme. Len 2 - 3 % podanej dávky sa vylúčilo močom ako materská substancia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pre nedostatočné štúdie na zvieratách však nemožno u ľudí vylúčiť teratogénny účinok karbamazepínu.

Karcinogenita

U potkanov, ktorým sa podával karbamazepín počas 2 rokov, bol u samičiek zvýšený výskyt hepatocelulárnych tumorov a benígnych tumorov semenníkov u samcov. Významnosť týchto zistení pre použitie karbamazepínu u ľudí zatiaľ nebola potvrdená.

Genotoxicita

Výsledky štandardných štúdií mutagenity na baktériách a cicavcoch nepreukázali genotoxické vlastnosti karbamazepínu.

Reprodukčná toxicita

Kumulatívne dôkazy z rôznych štúdií so zvieratami u myší, potkanov a králikov preukázali, že karbamazepín v 10 až 20-krát vyšších dávkach v porovnaní s odporúčanými humánnymi dávkami počas organogenézy viedol k zvýšenej embryonálnej letalite a retardácii rastu. U myší boli pozorované embryonálne poškodenia (hlavne mozgových komôr).

V reprodukčnej štúdiu u potkanov bolo u dojčených mláďat preukázané zníženie prírastku hmotnosti pri materských dávkach 192 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina metakrylová s etylakrylátom 1:1 kopolymér, 30 % disperzia

mikrokryštalická celulóza

stearát horečnatý

amínio-metakrylátový kopolymér, typ B

karboxymetylškrob A, sodná soľ

čistená voda

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Upozornenia na podmienky a spôsob skladovania

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, na suchom mieste.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

AL/PVC blister

Veľkosť balenia:

Timonil 150 retard: 50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Timonil 300 retard: 50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Timonil 600 retard: 50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Timonil 150 retard: 21/0134/92-S

Timonil 300 retard: 21/0080/24-S

Timonil 600 retard: 21/0081/24-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. decembra 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024