

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Neurotop retard 300 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 300 mg karbamazepínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Vzhľad: biele okrúhle tablety s deliacou krížovou ryhou na jednej strane, priemer 12 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epileptické záchvaty

Komplexné alebo simplexné parciálne záchvaty (so stratou vedomia alebo bez nej), so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej.

Generalizované tonicko-klonické záchvaty. Zmiešané formy záchvatov.

Neurotop retard 300 mg je liek vhodný ako na monoterapiu, tak aj na kombinovanú terapiu epileptických záchvatov. Karbamazepín obvykle neúčinkuje proti absenciám (petit mal) a myoklonickým záchvatom (pozri časť 4.4).

Akútna mánia a udržiavacia liečba na prevenciu alebo zmiernenie recidívy pri bipolárnych afektívnych poruchách.

Alkoholový abstinenčný syndróm.

Idiopatická neuralgia trojkľaného nervu a neuralgia trojkľaného nervu pri sclerosis multiplex (typická alebo atypická). Idiopatická glosofaryngeálna neuralgia.

Bolestivá diabetická neuropatia.

Diabetes insipidus centralis. Polyúria a polydipsia neurohormonálneho pôvodu.

Doterajšie klinické skúsenosti neoprávňujú považovať karbamazepín za liek prvej voľby pri liečbe diabetes insipidus centralis.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Neurotop retard 300 mg sa má podať ako monoterapia vždy keď je to možné.

Vzhľadom na liekové interakcie a odlišnú farmakokinetiku antiepileptík sa má pri určení dávkovania lieku u starších pacientov postupovať opatrne.

Liečba sa má začať nízkou dennou dávkou, ktorá sa pomaly zvyšuje až do dosiahnutia optimálneho účinku.

Pri určení optimálneho dávkovania môže pomôcť stanovenie hladín v plazme (pozri časť 4.4).

Ak sa Neurotop retard 300 mg pridáva k inej antiepileptickej liečbe, treba to urobiť postupne pri rovnakom alebo, ak je to potrebné, pri upravenom dávkovaní pôvodného antiepileptika (pozri časť 4.5).

Pacienti čínskeho (Han) a thajského pôvodu majú byť pred začiatkom liečby testovaní na výskyt HLA-B*1502, pretože táto alela súvisí s rizikom vzniku Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, ktorý sa spája s užívaním karbamazepínu (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Pre vyššie dávkovanie je k dispozícii Neurotop retard 600 mg.

Epileptické záchvaty:

Odporúča sa pomalé zvyšovanie dávkovania karbamazepínu súčasne s postupným znižovaním dávok predtým podávaného antiepileptika.

Dospelí a deti nad 10 rokov veku:

Vo všeobecnosti sa má začať s dávkovaním 150 mg dvakrát denne, potom pomaly zvyšovať, až kým sa dosiahne individuálne optimálne dávkovanie. Prednostne sa má zvyšovať večerná dávka. Udržiavacia dávka je zvyčajne okolo 600 mg a pokiaľ sa užíva raz denne, podáva sa prednostne večer.

Deti od 1 do 5 rokov veku:

150 mg ráno a večer.

Deti od 6 do 10 rokov veku:

15 - 20 mg/kg telesnej hmotnosti denne: 150 – 300 mg ráno a večer.

Dávkovanie pri ostatných indikáciách pre dospelých:

Profylaxia bipolárnej afektívnej poruchy (manicko-depresívnej):

Dávkovanie je obvyčajne 600 mg za deň.

Pri akútnej mánii sa má dávkovanie zvyšovať pomerne rýchlo, zatiaľ čo zvyšovanie dávky po malých množstvách sa odporúča pri udržiavacej liečbe bipolárnych porúch, aby sa zaistila optimálna znášanlivosť.

Neuralgia trojklaného nervu:

Zo začiatku vo všeobecnosti 300 mg za deň, potom pomalé zvyšovanie dávkovania, kým sa nedosiahne bezbolestnosť. Potom treba stanoviť minimálne účinné dávkovanie postupnou redukciou dávky. Priemerná denná dávka je 600 mg.

Diabetická neuropatia, diabetes insipidus centralis:

Priemerné denné dávkovanie je 600 mg; buď v jednej dávke, alebo v dvoch rozdelených dávkach - 300 mg ráno a 300 mg večer.

Akútne symptómy alkoholovej abstinencie:

Priemerné denné dávkovanie je 600 mg. V ťažkých prípadoch možno podávať počas niekoľkých prvých dní liečby 1200 mg, odstup medzi dávkami je 12 hodín, liečba je vždy dlhodobá.

Dávkovanie u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou:

U pacientov s klírensom kreatinínu pod 10 ml/min. a u pacientov s dialýzou sa má podávať 75 % zvyčajnej dennej dávky.

Spôsob podávania:

Prehltnúť a zapíť malým množstvom tekutiny počas jedla alebo po jedle.

Tablety možno rozdeliť a rozpustiť bez straty ich predĺženého účinku. Je možné ich rozpustiť v rôznych tekutinách (v pohári vody, čaju, pomarančového džúsu alebo mlieka, avšak nie v grepovom džúse, pozri časť 5.2). Roztok sa má vypíť hneď po rozpustení tablety.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na karbamazepín alebo liečivá s príbuznou štruktúrou (napr. tricyklické antidepresíva), alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Atrioventrikulárny blok, ťažká hepatálna insuficiencia, útlm kostnej drene aj v anamnéze, akútna intermitentná porfýria v anamnéze, deti mladšie ako 1 rok veku. Kvôli príbuznosti štruktúry karbamazepínu a tricyklických antidepresív sa neodporúča jeho používanie

v kombinácii s inhibítormi monoaminoxydázy (MAO); liečba inhibítormi MAO sa má ukončiť aspoň 2 týždne pred podaním lieku Neurotop retard 300 mg, prípadne aj dlhšie, ak to klinická situácia dovoľuje.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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. 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).

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.

Karbamazepín sa spája s agranulocytózou a aplastickou anémiou, avšak vzhľadom na veľmi nízku incidenciu týchto ochorení je ťažké získať štatisticky významný odhad rizika pri lieku Neurotop retard 300 mg. Celkové riziko u neliečenej populácie sa vo všeobecnosti odhadlo na 4,7 osôb z milióna za rok pri agranulocytóze a 2 osoby z milióna za rok pri aplastickej anémii. V súvislosti s použitím karbamazepínu sa príležitostne až často vyskytuje prechodné alebo trvalé zníženie počtu trombocytov alebo leukocytov. Vo väčšine prípadov sú však tieto účinky prechodné a nie je pravdepodobné, že by signalizovali začiatok aplastickej anémie alebo agranulocytózy. Napriek tomu sa má pred začiatkom liečby a neskôr v pravidelných intervaloch, prvý mesiac 1-krát týždenne, potom 1-krát mesačne stanovovať úplný krvný obraz vrátane trombocytov a prípadne retikulocytov a železa v sére.

Ak je počet leukocytov alebo trombocytov jednoznačne nízky alebo sa zníži počas liečby, treba dôsledne sledovať pacienta a jeho úplný krvný obraz. Neurotop retard 300 mg sa má vysadiť, ak sa objavia akékoľvek dôkazy významného útlmu kostnej drene.

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky závažných kožných reakcií (napr. Stevensovho- Johnsonovho syndrómu, Lyellovho syndrómu), Neurotop retard 300 mg sa má okamžite vysadiť. Neurotop retard 300 mg sa má podávať len pod dohľadom lekára.

Opatrne treba postupovať pri podávaní karbamazepínu pacientom so zmiešanými formami záchvatov, ku ktorým patria absencie, a to typické alebo atypické. Pri všetkých týchto ochoreniach môže karbamazepín vyvolať záchvaty. Pri exacerbácii epileptických záchvatov sa má Neurotop retard 300 mg vysadiť.

Pred začiatkom terapie treba urobiť testy funkcie pečene, predovšetkým u pacientov, ktorí majú v anamnéze ochorenie pečene, a u starších pacientov.

Počas liečby treba kontrolovať hodnotu hepatálnych enzýmov: každé 3 až 4 mesiace pri normálnych nálezoch; v prípade patologických hodnôt v kratších intervaloch.

Liek sa má okamžite vysadiť pri zhoršení poruchy funkcie pečene alebo pri aktívnom ochorení pečene. Pacientov treba upozorniť na včasné toxické prejavy a príznaky prípadnej hematologickej poruchy, ako aj na prejavy kožných alebo pečenejových reakcií.

Liek sa má použiť len po kritickom zvážení prínosu a rizika liečby a pri dôslednom sledovaní u pacientov, ktorí majú v anamnéze poškodenie srdca, pečene, alebo obličiek, nežiaduce hematologické reakcie a iné liečivá alebo prerušenie liečby liekom Neurotop retard 300 mg.

Pacientom treba povedať, aby sa okamžite poradili s lekárom, ak sa u nich vyskytnú reakcie ako horúčka, bolesti v hrdle, exantém, ulcerácie v ústnej dutine, ľahko sa tvoriace podliatiny, petéchie alebo prejavy krvácania charakteru purpury.

Pred začatím liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby sa odporúča vykonávať úplnú analýzu moču a stavovanie urey v krvi.

Mierne kožné reakcie, napr. izolovaný makulárny alebo makulopapulózny exantém, sú väčšinou prechodné a nie sú nebezpečné, a zvyčajne vymiznú v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov, buď počas pokračujúcej liečby, alebo po znížení dávkovania. Pacient však má byť pod dôsledným dohľadom.

Neurotop retard 300 mg má slabý anticholinergný účinok, preto treba pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom počas liečby starostlivo sledovať.

Treba brať do úvahy možnosť aktivácie latentnej psychózy a u starších pacientov zmätenosti alebo agitovanosti.

Zaznamenali sa ojedinelé správy o poruchách mužskej fertility a abnormálnej spermatogenéze. Príčinná súvislosť sa nedokázala.

Sú správy o prienikovom krvácaní u žien užívajúcich Neurotop retard 300 mg súčasne s perorálnymi kontraceptívami; Neurotop retard 300 mg môže nepriaznivo ovplyvniť spoľahlivosť perorálnych kontraceptív a ženám v plodnom veku treba poradiť, aby počas užívania lieku Neurotop retard 300 mg uvážili použitie iných foriem antikoncepcie.

Hoci korelácie medzi dávkovaním a hladinami karbamazepínu v plazme, ako aj medzi plazmatickými hladinami a klinickou účinnosťou alebo znášateľnosťou nie sú jednoznačné, monitorovanie hladín karbamazepínu v plazme môže byť užitočné za nasledujúcich okolností; prudké zvýšenie frekvencie záchvatov a overenie si compliance pacienta; v gravidite; pri liečbe detí a mladistvých; pri podozrení na poruchy absorpcie; pri podozrení na toxicitu, ak sa podáva viac ako jedno liečivo (pozri časť 4.5). Náhle vysadenie lieku Neurotop retard 300 mg môže vyvolať epileptické záchvaty. Ak sa liečba liekom Neurotop retard 300 mg musí náhle prerušiť u pacienta s epileptickými záchvatmi, nastavenie pacienta na iné antiepileptikum sa má vykonať pod clonou vhodného liečiva (napr. barbiturátov alebo diazepamu i.v. alebo rektálne, alebo fenytoínu i. v.).

Niekoľko prípadov epileptických záchvatov a útlmu dýchania u novorodencov sa spájalo s užívaním karbamazepínu a súbežne iných antikonvulzív matkami. V súvislosti s užívaním karbamazepínu matkami sa u novorodencov zaznamenalo aj niekoľko prípadov vracania, hnačky a zníženého príjmu potravy. Tieto reakcie môžu predstavovať novorodenecký abstinenčný syndróm.

Počas liečby sa nemá požívať alkohol.

Náhle prerušenie podávania karbamazepínu alebo zmena na iné antikonvulzívum sa má urobiť len v prípade, že pacient dostáva barbituráty alebo diazepam ako protektívnu liečbu.

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií s antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika u karbamazepínu.

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Preukázalo sa, že pacienti čínskeho (Han) a thajského pôvodu, ktorí majú HLA-B*1502 a užívajú karbamazepín, majú riziko vzniku ťažkých kožných reakcií typu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS). Pred začiatkom liečby karbamazepínom majú byť títo pacienti testovaní na výskyt tejto alely. Ak je tento test pozitívny, karbamazepín sa má začať užívať iba vtedy, ak nie je k dispozícii alternatívny liek. Pacienti, ktorí majú test na výskyt HLA-B*1502 negatívny, majú nižšie riziko vzniku SJS, hoci napriek tomu sa reakcie môžu veľmi zriedkavo vyskytnúť.

Kvôli nedostatku údajov nie je celkom známe, či všetci jedinci juhovýchodného ázijského pôvodu majú toto riziko.

Asociácia alely HLA-B*1502 so vznikom SJS sa nepreukázala u pacientov kaukazského pôvodu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cytochróm P 450 3A4 (CYP 3A4) je najdôležitejší enzým, ktorý katalyzuje tvorbu karbamazepín - 10,11-epoxidu. Súčasné podávanie s inhibítormi CYP 3A4 môže mať za následok zvýšenie koncentrácií v plazme, čo môže vyvolať nežiaduce reakcie. Súbežné podávanie s induktormi CYP 3A4 môže zrýchliť metabolizmus karbamazepínu a tak viesť k prípadnému poklesu hladiny karbamazepínu v sére a možnému zníženiu terapeutického účinku.

Látky, ktoré môžu zvýšiť hladiny lieku Neurotop retard 300 mg v plazme:

Izoniazid, verapamil, diltiazem, dextropropoxyfén, viloxazín, fluoxetín, fluvoxamín, možno cimetidín, acetazolamid, danazol, možno desipramín, nikotínamid (u dospelých a iba vo vysokých dávkach), nefazodon, makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, troleandomycín, josamycín, klaritromycín), azoly (napr. itraconazol, ketokonazol, flukonazol), terfenadín, loratadín.

Keďže zvýšené plazmatické hladiny karbamazepín-10,11-epoxidu môžu viesť k nežiaducim reakciám (napr. závratom, ospalosti, ataxii, diplopii), dávkovanie lieku Neurotop retard 300 mg sa má primerane upraviť a/alebo sa majú monitorovať plazmatické hladiny, ak sa používa súbežne s týmito liečivami: Antiepileptiká: progabid, kyselina valproová, valnoktamid, valpromid, primidón, brivaracetam.

Látky, ktoré môžu znížiť hladiny lieku Neurotop retard 300 mg v plazme:

Fenobarbital, fenytoín, primidón, progabid, teofylín, metsuximid, fensuximid, rifampicín, cisplatina, doxorubicín a, hoci údaje sú čiastočne protichodné, možno klonazepam, kyselina valproová a valpromid. Naproti tomu sú správy o tom, že kyselina valproová, valpromid a primidón zvyšujú plazmatické hladiny farmakologicky aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu. V dôsledku toho sa dávkovanie lieku Neurotop retard 300 mg možno musí upraviť. Súbežné podávanie s felbamátom môže znížiť koncentráciu karbamazepínu v sére a zároveň zvýšiť koncentráciu karbamazepínepoxidu, ako aj znížiť sérovú koncentráciu felbamátu. Sú správy o tom, že izotretinoín mení biologickú dostupnosť a klírens karbamazepínu a karbamazepín-10,11-epoxidu; majú sa sledovať hladiny karbamazepínu v plazme.

Vplyv lieku Neurotop retard 300 mg na plazmatické hladiny súbežne podávaných látok:

Karbamazepín môže znížiť plazmatické hladiny alebo zoslabiť, prípadne až odstrániť účinok niektorých liečiv. Dávkovanie nasledujúcich liečiv môže byť potrebné prispôsobiť klinickým požiadavkám: klobazam, klonazepam, etosuximid, primidón, kyselina valproová, alprazolam, kortikosteroidy (napr. prednizolón, dexametazón); cyklosporín, digoxín, doxycyklin, felodipín, haloperidol, metadón, perorálne kontraceptíva (je potrebné uvážiť alternatívne metódy antikoncepcie), teofylín, perorálne antikoagulanty (warfarín, fenprokumon, dikumarol), felbamát, lamotrigín, zonisamid, tigabín, topiramát, tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, amitryptilín, nortryptilín, klomipramín), klozapín. Sú správy o tom, že karbamazepín zvýšil alebo znížil hladiny fenytoínu v plazme a v zriedkavých prípadoch zvýšil plazmatické hladiny mefenytoínu.

Kombinácie, ktoré je potrebné zohľadniť:

Súbežné podávanie karbamazepínu a paracetamolu môže znížiť biologickú dostupnosť paracetamolu. Sú správy o zvýšení hepatotoxicity izoniazidu pri súbežnom užívaní karbamazepínu a izoniazidu. Kombinované užívanie karbamazepínu a lítia alebo metoklopramidu, prípadne karbamazepínu a neuroleptík (haloperidolu, tioridazínu) môže mať za následok zosilnenie neurologických nežiaducich reakcií (pri druhej uvedenej kombinácii dokonca aj pri „terapeutických plazmatických hladinách“). Súbežná liečba karbamazepínom a niektorými diuretikami (napr. hydrochlorotiazidom, furosemidom) môže viesť k symptomatickej hyponatriémii.

Karbamazepín môže antagonizovať účinky nedepolarizujúcich myorelaxancií (napr. pankurónia). Ich dávkovanie je možno potrebné zvýšiť a pacientov treba starostlivo sledovať vzhľadom na rýchlejšiu ústup neuromuskulárnej blokády, než aký sa očakáva.

Neurotop retard 300 mg môže, tak ako aj iné psychoaktívne liečivá, znižovať toleranciu alkoholu, preto sa odporúča, aby pacient nepožíval alkoholické nápoje.

Karbamazepín sa nesmie podávať súčasne s inhibítormi MAO, ani 14 dní po ukončení ich podávania. Grepový džús významne zvyšuje biologickú dostupnosť karbamazepínu, a preto sa má vyhýbať jeho užívaniu (pozri časť 5.2).

Vplyv na laboratórne parametre: môžu byť zmenené parametre funkcie štítnej žľazy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Neurotop retard 300 mg 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 rázštepý pery/podnebia, kardiovaskulárne malformácie, hypospádie, hypoplázie prstov a iné anomálie postihujúce rôzne orgánové systémy. 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 terapeuticko-dávky v rozsahu 4 až 12 mikrogramov/ml, pokiaľ sa zachová kontrola záchvatov.

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.

Dojčenie

Karbamazepín prestupuje do materského mlieka (asi 25 - 60% koncentrácií v plazme). Prospešnosť dojčenia treba uvážiť vzhľadom na malú možnosť nežiaducich účinkov u dojčat'a. Matky užívajúce Neurotop retard 300 mg môžu dojčiť za predpokladu, že u dojčat'a sa sledujú prípadné nežiaduce reakcie (napr. výrazná ospalosť, alergické kožné reakcie).

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 zväziť 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.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Karbamazepín môže narušiť reaktivitu, čím ovplyvňuje spôsobilosť viesť motorové vozidlo, obsluhu strojov a pod. Schopnosť pacienta reagovať môžu zhoršiť závraty alebo ospalosť, ktoré vyvoláva Neurotop retard 300 mg zvlášť na začiatku liečby alebo v súvislosti s úpravou dávkovania.

4.8 Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby karbamazepínom sa môže objaviť anorexia, suchosť v ústach, nauzea, hnačka alebo zápcha. Sporadicky sa pozorovali nasledovné nežiaduce účinky: bolesť hlavy, závraty, ospalivosť, únava, ataxia, poruchy zrakovej akomodácie, nystagmus, diplopia, parestézie, parézy dolných končatín a poruchy reči. U starších pacientov sa môže prípadne objaviť aj zmätenosť, vzrušenie a veľmi zriedka zrkavé halucinácie. Tieto nežiaduce účinky obyčajne vymiznú v priebehu 8 – 14 dní samy od seba bez akýchkoľvek opatrení alebo po dočasnom znížení dávky.

Vznik nežiaducich reakcií CNS môže byť prejavom relatívneho predávkovania alebo významného kolísania hladín v plazme. V takýchto prípadoch sa odporúča sledovať plazmatické hladiny.

Odhad frekvencie: veľmi časté $\geq 10\%$; časté $\geq 1\%$ a $< 10\%$; menej časté $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$; zriedkavé $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$; veľmi zriedkavé $< 0,01\%$.

Poruchy nervového systému

Neurologické účinky

Veľmi časté: závraty, ataxia, ospalivosť, únava.

Časté: bolesť hlavy, diplopia, poruchy akomodácie (napr. neostré videnie).

Menej časté: abnormálne mimovoľné pohyby (napr. chvenie, asterixis, dystónia, tiky), nystagmus.

Zriedkavé: orofaciálna dyskineza, okohybné poruchy, poruchy reči (napr. dyzartria, splývavosť slov), choreoatetotické poruchy, periférna neuritída, parestézie, svalová slabosť a paretické symptómy.

Príčinná súvislosť karbamazepínu s vyvolaním alebo podieľaním sa na vzniku malígneho neuroleptického syndrómu nie je jasná.

Psychické poruchy

Zriedkavé: halucinácie (zrkavé alebo sluchové), depresia, strata chuti do jedenia, nepokoj, agresívne správanie, agitovanosť, zmätenosť.

Veľmi zriedkavé: aktivácia psychóz.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: alergické kožné reakcie, urtikária, ktorá môže byť závažná.

Menej časté: exfoliatívna dermatitída a erythrodermia.

Zriedkavé: syndróm podobný lupus erythematosus, svrbenie.

Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, fotosenzitivita, multiformný a nodózný erytém, zmeny pigmentácie kože, purpura, akné, potenie, vypadávanie vlasov. Sú správy o veľmi zriedkavých prípadoch hirsutizmu, ale príčinná súvislosť nie je jasná.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: leukopénia.

Časté: trombocytopenia, eozinofília.

Zriedkavé: leukocytóza, lymfadenopatia, nedostatok kyseliny listovej.

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, aplastická anémia, čistá aplázia erytrocytov, megaloblastická anémia, akútna intermitentná porfýria, retikulocytóza a prípadne hemolytická anémia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi časté: zvýšenie gamaglutamyltransferázy (následkom indukcie pečeneových enzýmov), ktoré zvyčajne nie je klinicky významné.

Časté: zvýšenie hladín alkalickéj fosfatázy.

Menej časté: zvýšenie aminotransferáz.

Zriedkavé: cholestatická, parenchymálna (hepatocelulárna) alebo zmiešaná forma hepatitídy, žltáčka.

Veľmi zriedkavé: granulomatózna hepatitída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, vracanie, nechutenstvo.

Časté: sucho v ústach.

Menej časté: hnačka alebo zápcha.

Zriedkavé: bolesť brucha.

Veľmi zriedkavé: glossitída, stomatitída, pankreatitída, cholestatický/hepatocelulárny ikterus.

Reakcie z precitlivenosti

Zriedkavé: neskoré multiorgánové reakcie z precitlivenosti s horúčkou, exantémom, vaskulitídou, lymfadenopatiou, poruchami pripomínajúcimi lymfóm, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepatosplenomegáliou a odchýlkami v testoch funkcie pečene, vyskytujúce sa v rôznych kombináciách. Môžu byť postihnuté aj iné orgány (napr. pľúca, obličky, pankreas, myokard, hrubé črevo).

Veľmi zriedkavé: aseptická meningitída s myoklóniou a periférnou eozinofiliou, anafylaktické reakcie, angioedém.

Pri vzniku takýchto reakcií z precitlivenosti sa má liečba ukončiť.

Poruchy srdca srdcovej činnosti

Zriedkavé: poruchy srdcového vedenia, hypertenzia alebo hypotenzia.

Veľmi zriedkavé: bradykardia, arytmie, AV blokáda so synkopou, kolaps, kongestívne zlyhanie srdca, zhoršenie ochorenia koronárnych tepien, tromboflebitída, tromboembólia.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: edém, retencia tekutiny, zvýšenie hmotnosti, hyponatrémia a zníženie osmolality plazmy následkom účinku podobnému ako pri ADH, ktorý v zriedkavých prípadoch má za následok intoxikáciu vodou sprevádzanú letargiou, vracaním, bolesťou hlavy, duševnou zmätenosťou a neurologickými poruchami.

Veľmi zriedkavé: Zvýšené vylučovanie prolaktínu s klinickými prejavmi galaktorey alebo bez nich, gynekomastia; odchýlky v testoch funkcie štítnej žľazy: zníženie hodnôt L-tyroxínu (FT₄, T₄, T₃) a zvýšenie hodnôt TSH, obvykle bez klinických prejavov; poruchy metabolizmu kostí (zníženie hladiny vápnika a 25-OH-cholecalciferolu v plazme), ktoré vedie k osteomalácii; zvýšenie hladín cholesterolu, vrátane HDL cholesterolu, a triglyceridov.

Neznáme: hyperamonémia.

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Veľmi zriedkavé: intersticiálna nefritída, zlyhanie obličiek, poruchy funkcie obličiek (napr. albuminúria, hematúria, oligúria a zvýšenie hladín urey), časté močenie, retencia moču, sexuálne poruchy/impotencia.

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy oka

Veľmi zriedkavé: zákal šošovky, konjunktivitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé: artralgie, svalová bolesť alebo svalové kŕče.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: pľúcne reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa napr. horúčkou, dyspnoe, pneumonitídou alebo pneumóniou.

Veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť poruchy chuti.

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

Príznaky a prejavy:

Vyskytujúce sa príznaky a prejavy predávkovania zvyčajne postihujú centrálny nervový systém, kardiovaskulárny a respiračný systém.

Centrálny nervový systém

Útlm CNS: dezorientácia, somnolencia, agitovanosť, halucinácie, kóma; neostré videnie, splývanie slov, dyzartria, nystagmus, ataxia, dyskinéza, spočiatku hyperreflexia, neskôr hyporeflexia; kŕče, psychomotorické poruchy, myoklónia, hypotermia, mydriáza.

Respiračný systém

Útlm dýchania, edém pľúc.

Kardiovaskulárny systém

Tachykardia, hypotenzia, niekedy hypertenzia, poruchy srdcového vedenia s rozšírením komplexu QRS; synkopa spojená so zastavením srdca.

Gastrointestinálny systém

Vracanie, spomalené vyprázdňovanie žalúdka, znížená motilita čriev.

Funkcia obličiek

Retencia moču, oligúria alebo anúria; retencia tekutiny, intoxikácia vodou následkom účinku karbamazepínu podobnému ako pri ADH.

Laboratórne nálezy

Hyponatriémia, možná je metabolická acidóza a hyperglykémia, zvýšenie svalovej kreatínínfosfokinázy.

Liečba

Liečba je symptomatická.

Nie je špecifické antidotum.

O postupe liečby sa má spočiatku rozhodnúť na základe klinického stavu pacienta; hospitalizácia.

Stanovenie hladiny v plazme, aby sa potvrdila otrava karbamazepínom a zistila sa miera predávkovania.

Vyprázdnenie žalúdka, výplach žalúdka a podanie aktívneho uhlia. Spomalené vyprázdňovanie žalúdka môže mať za následok spomalenú absorpciu, ktorá vedie k relapsu počas zotavovania sa z intoxikácie. Podporná liečba na jednotke intenzívnej starostlivosti s monitorovaním činnosti srdca a starostlivým vyrovnávaním porúch rovnováhy elektrolytov.

Zvláštne odporúčania

Hypotenzia: podajte dopamín alebo dobutamín i. v.

Poruchy srdcového rytmu: treba zvládnuť individuálne.

Kŕče: podajte benzodiazepín (napr. diazepam) alebo iné antiepileptikum, napr. fenobarbital (opatrne vzhľadom na prehĺbenie útlmu dýchania), alebo paraldehyd.

Hyponatriémia (intoxikácia vodou): obmedzenie prívodu tekutín a pomalé a opatrné podanie NaCl 0,9% i. v. infúziou. Tieto opatrenia môžu byť užitočné ako prevencia poškodenia mozgu.

Odporúčala sa hemoperfúzia cez aktívne uhlie. Nútená diuréza, hemodialýza a peritoneálna dialýza boli podľa správ neúčinné.

Relaps a zhoršenie symptomatológie kvôli spomalenej absorpcii treba očakávať na 2. a 3. deň po predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Ako antiepileptikum má nasledujúce spektrum účinku: parciálne záchvaty (simplexné a komplexné) so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej; generalizované tonicko-klonické záchvaty, ako aj kombinácie týchto typov záchvatov. V klinických štúdiách, v ktorých sa karbamazepín podával ako monoterapia pacientom s epileptickými záchvatmi, predovšetkým deťom a mladistvým, sa zaznamenali jeho psychotropné účinky vrátane pozitívneho ovplyvnenia symptómov úzkosti a depresie, ako aj zníženia podráždenosti a agresivity. Pokiaľ ide o kognitívne a psychomotorické výkony, v niektorých štúdiách boli hlásené nejednoznačné alebo negatívne účinky, ktoré záviseli aj od podaných dávok.

V iných štúdiách sa pozoroval pozitívny účinok na pozornosť, kognitívne výkony/ pamäť.

Ako neurotropná látka je karbamazepín klinicky účinný pri celom rade neurologických ochorení, napr. zabraňuje paroxyzmálnym záchvatom bolesti pri idiopatickej a sekundárnej neuralgii trojklaného nervu; okrem toho sa používa na zmiernenie neurogénnej bolesti pri rôznych ochoreniach vrátane tabes dorsalis, pri poúrazových parestéziách a pri postherpetickej neuralgii; pri alkoholovom abstinenčnom syndróme zvyšuje znížený prah kŕčov a zmierňuje abstinenčné symptómy (napr. hyperexcitabilitu, chvenie, neistotu pri chôdzi); pri diabetes insipidus centralis znižuje objem moču a zmierňuje pocit smädu.

Ako psychotropná látka preukázal karbamazepín klinickú účinnosť pri afektívnych poruchách t. j. ako liečba akútnej mánie, ako aj pri udržiavacej liečbe bipolárnych afektívnych porúch (manicko-depresívnych), keď sa podával buď ako monoterapia, alebo v kombinácii s neuroleptikami, antidepresívami alebo lítiom, pri agitovaných schizoafektívnych poruchách a agitovanej máni v kombinácii s inými neuroleptikami, a pri rýchlo cykľujúcich epizódach. Mechanizmus účinku karbamazepínu, účinnej látky karbamazepínu, je len čiastočne vysvetlený. Karbamazepín stabilizuje nadmerne excitované nervové membrány, zabraňuje opakovaným neuronálnym výbojom a obmedzuje šírenie excitačných impulzov na synapsách. Možno predpokladať, že bránenie opakovaným výbojom akčných potenciálov závislých od sodíka na depolarizovaných neurónoch prostredníctvom blokády sodíkových kanálov závislej od napätia môže byť jeho hlavným mechanizmom účinku.

Zatiaľ čo jeho antiepileptické účinky možno vysvetliť predovšetkým znížením uvoľňovania glutamátu a stabilizáciou membrán neurónov, tlmivý účinok na premenu dopamínu a noradrenalínu môže byť zodpovedný za antimanické vlastnosti karbamazepínu.

Má aj určité anticholinergné, sedatívne a antidepresívne vlastnosti, ako aj centrálnu podmienenú antidiuretický efekt.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Predĺžený účinok lieku nie je ovplyvnený stravou. Neurotop retard 300 mg dokonca môže byť aj rozpustený v tekutine (voda, čaj, pomarančový džús, mlieko), ak je to žiaduce a to bez toho, že by strácal na predĺženom účinku.

Inhibíciou enzýmov CYP-450-III A4 v črevnej stene a v pečeni, grepový džús výrazne zvyšuje biologickú dostupnosť karbamazepínu (pozri časť 4.5).

Absorpcia

Karbamazepín sa z tabliet absorbuje takmer úplne, ale pomerne pomaly. Pokiaľ ide o resorbované množstvo účinnej látky, nie je medzi perorálnymi liekovými formami klinicky významný rozdiel. Po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg karbamazepínu (tablety) je priemerná maximálna koncentrácia nezmeneného karbamazepínu v plazme približne 4,5 µg/ml.

Pri jednorazovom a opakovanom podávaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním je maximálna koncentrácia účinnej látky v plazme asi o 25% nižšia ako pri konvenčných tabletách; maximá

sa dosahujú v priebehu 24 hodín. Pri tabletkách s predĺženým uvoľňovaním je v rovnovážnom stave štatisticky významne znížený index fluktuácie, ale nie je významne znížená C_{min} . Kolísanie plazmatických koncentrácií pri dávkovaní dvakrát denne je malé.

Príjem potravy nemá významný vplyv na rýchlosť a rozsah absorpcie, a to bez ohľadu na liekovú formu lieku Neurotop retard 300 mg.

Rovnovážne plazmatické koncentrácie karbamazepínu sa dosiahnu za 1 - 2 týždne, čo závisí individuálne od autoindukcie karbamazepínom a heteroindukcie inými liečivami indukujúcimi enzýmy, ako aj od stavu pred liečbou, dávkovania a trvania liečby.

Distribúcia

Na bielkoviny séra sa viaže 70 - 80 % karbamazepínu. Koncentrácia nezmenenej látky v mozgovomiechovom moku a slinách zodpovedá podielu v plazme, ktorý nie je viazaný na bielkoviny (20 - 30%). Zistilo sa, že koncentrácie v materskom mlieku sa rovnajú 25 - 60% zodpovedajúcich hladín v plazme.

Karbamazepín prechádza cez placentárnu bariéru. Ak sa predpokladá úplná resorpcia karbamazepínu, zdanlivý distribučný objem je v rozmedzí 0,8 – 1,9 l/kg.

Eliminácia

Polčas eliminácie nezmeneného karbamazepínu po jednorazovej perorálnej dávke je priemerne asi 36 hodín, zatiaľ čo po opakovanom podávaní je to v závislosti od trvania liečby len 16 - 24 hodín (autoindukcia monoxygenázového enzýmového systému v pečeni). U pacientov, ktorí súbežne dostávajú iné liečivá indukujúce pečeňové enzýmy (napr. fenytoín, fenobarbital), sa zistili priemerné hodnoty polčasu 9 -10 hodín.

Priemerný polčas eliminácie 10, 11-epoxidového metabolitu z plazmy po jednorazových perorálnych dávkach samotného epoxidu je asi 6 hodín.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg karbamazepínu sa 72% vylúči močom a 28% stolicou. V moči sa asi 2% dávky nachádzajú ako nezmenená látka a asi 1% ako farmakologicky účinný 10,11-epoxidový metabolit. Karbamazepín sa metabolizuje v pečeni, kde najvýznamnejšia je epoxidová dráha biotransformácie, ktorou vznikajú ako hlavné metabolity 10, 11-transdiolový derivát a jeho glukuronid. Cytochróm P450 3A4 sa identifikoval ako najdôležitejšia izoforma, ktorá je zodpovedná za vznik karbamazepín-10,11-epoxidu z karbamazepínu.

9-hydroxymetyl-10-karbamoylakridan je vedľajší metabolit, ktorý súvisí s touto dráhou.

Po jednorazovom perorálnom podaní karbamazepínu sa asi 30% dávky objaví v moči ako konečné produkty epoxidovej dráhy.

Ďalšie dôležité biotransformačné dráhy karbamazepínu vedú k vzniku rôznych monohydroxylovaných zlúčenín, ako aj N-glukuronidu karbamazepínu.

Charakteristika u pacientov

Rovnovážne plazmatické koncentrácie karbamazepínu, ktoré sa považujú za „terapeutické rozmedzie“, sa medzi jednotlivcami značne líšia: u väčšiny pacientov sa zaznamenalo rozmedzie 4 – 12 $\mu\text{g/ml}$, čo zodpovedá 17 - 50 $\mu\text{mol/l}$. Koncentrácie karbamazepín-10,11-epoxidu (farmakologicky aktívneho metabolitu): asi 30% hladín karbamazepínu. Kvôli zvýšenej eliminácii karbamazepínu deti môžu potrebovať vyššie dávky karbamazepínu (v mg/kg) ako dospelí.

Nie sú dôkazy o zmenenej farmakokinetike karbamazepínu u starších pacientov v porovnaní s mladými dospelými.

Nie sú dostupné údaje o farmakokinetike karbamazepínu pacientov so zhoršenou funkciou pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ako pri iných látkach indukujúcich hepatálne enzýmy sa vyššia incidencia hepatómov a benígnych testikulárnych adenómov našla u potkanov kŕmených 2 roky denne až do 250 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Význam týchto nálezov pre ľudí nie je známy. Testy na mutagenitu karbamazepínu a niektorých jeho metabolitov na baktériách a cicavcoch boli negatívne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

amínio-metakrylátový kopolymér, typ RL PO
disperzia kopolyméru MA/EA 1:1 30%
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý
mastenec
karboxymetylškrob A, sodná soľ
mikrokryštalická celulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

60 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie zložené z PVC/PVDC fólie a hliníkovej fólie.
Veľkosť balenia: 50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0193/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2002
Dátum predĺženia registrácie: 25. augusta 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022