

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Biston
200 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 200 mg karbamazepínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biele okrúhle tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Epilepsia. Parciálne záchvaty s jednoduchou aj komplexnou symptomatikou, parciálne záchvaty prechádzajúce do generalizovaných tonicko-klonických záchvatov.
- Esenciálne aj sekundárne neuralgie (predovšetkým neuralgie *n. trigeminus*, *n. glossopharyngeus*, postherpetické neuralgie).
- Tlmenie bolesti pri diabetickej neuropatii.
- Profylaxia bipolárnej afektívnej poruchy.
- Centrálny *diabetes insipidus*.
- Prevencia a liečba záchvatov pri abstinenčných príznakoch pri alkoholizme.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Epilepsia

Dospelí: iniciálna dávka 100-200 mg (1 až 2-krát denne) sa v týždenných intervaloch zvyšuje až na optimálnu dávku 200-800 mg denne, podávanú v 3 čiastkových dávkach.

Deti staršie ako 3 roky: liečba sa začína veľmi nízkymi dávkami (riziko alergických kožných reakcií, poruchy zraku či ataxia), t. j. 5-10 mg/kg/deň v 3-4 čiastkových dávkach, ktoré sa v týždenných intervaloch zvyšujú až na dávku 15-25 mg/kg/deň.

Neuralgie

Dospelí: dávkovanie je nutné stanoviť individuálne, zvyčajne sa prvý deň podáva 100-200 mg, potom sa dávky pomaly zvyšujú až do ústupu bolesti, spravidla až na dávku 200 mg (3-4-krát denne), neskôr sa dávkovanie postupne znižuje až na dávku, ktorá stačí zabrániť novému výskytu bolestivých paroxyzmov.

Pediatrická populácia: bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz preukázané.

Bolestivé stavy pri diabetickej neuropatii alebo centrálny *diabetes insipidus*

Dospelí: 200-300 mg 2-krát denne.

Pediatrická populácia: bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz preukázané.

Profylaxia bipolárnej afektívnej poruchy

Dospelí: 300-400 mg 2-krát denne.

Pediatrická populácia: bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz preukázané.

Prevenia a liečba záchvatov pri abstinенčných príznakoch pri alkoholizme

Dospelí: 300-800 mg 2-krát denne.

Pediatrická populácia: bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz preukázané.

Tablety sa užívajú pred jedlom, počas jedla alebo po jedle. Pri podaní po jedle sa zvyšuje biologická dostupnosť karbamazepínu.

Pacienti čínskeho (Han) a thajského pôvodu majú byť podľa možností pred začiatkom liečby geneticky vyšetrení na prítomnosť HLA-B*1502, pretože prítomnosť tejto alely silne predurčuje riziko vzniku závažného, s karbamazepínom spojeného, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (informácie o genetických vyšetreniach a kožných reakciách pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Karbamazepín sa nesmie podávať:

- pri precitlivenosti na karbamazepín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pacientom s poruchami funkcie pečene, kostnej drene, ťažkými poruchami obličiek a poruchami prevodového systému srdca,
- pacientom s pečňovou porfýriou v anamnéze (napr. pri akútnej intermitentnej porfýrii, porfýria variegata, porfýria cutanea tarda),
- súčasne s inhibítormi MAO a do 14 dní po ich vysadení.

Karbamazepín sa nesmie užívať na liečbu absencií (atypických alebo generalizovaných), atonických a myoklonických epileptických záchvatov. Nesmie sa podávať deťom vo veku do 3 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientom s kardiovaskulárnym ochorením, pri poruchách funkcie pečene, obličiek a pri glaukóme sa môže liek podávať až po zvážení pomeru rizika a prospechu liečby a pri pravidelnom sledovaní. U detí vo veku do 6 rokov indikácia liečby karbamazepínom vyžaduje zvýšenú opatrnosť.

Karbamazepín sa nemá podávať pacientom s precitlivenosťou na tricyklické antidepresíva a pacientom, ktorí súčasne užívajú lítium.

Karbamazepín je potenciálny teratogén, epidemiologické údaje dokazujú vyšší výskyt kongenitálnych malformácií u detí žien, ktoré sa počas gravidity liečili karbamazepínom. U žien, ktoré počas liečby karbamazepínom otehotneli, je nanajviš nutné monitorovať jeho plazmatické hladiny a dávkovanie znížiť na čo najnižšiu, ešte účinnú dávku.

Pre bezpečné užívanie lieku je nutné pred začiatkom liečby vyšetriť krvný obraz a funkciu pečene.

Počas liečby treba kontrolovať nasledovné parametre: krvný obraz v prvom mesiaci liečby 1-krát za týždeň, neskôr 1-krát za mesiac, testy funkcie pečene – pri normálnom náleze každé 3-4 mesiace, pri patologickom náleze v kratších intervaloch.

Pri zistení príznakov narušenej krvotvorby, pri progresii klinických symptómov sprevádzajúcich leukémiu, pri kožných alergických reakciách a pri zreteľnom zhoršení funkcie pečene je nutné karbamazepín vysadiť. Náhle vysadenie karbamazepínu alebo prechod na iné antiepileptikum sa vykonáva za pomoci barbiturátov alebo diazepamu.

Na zvýšenie bezpečnosti a nastavenie najnižšej účinnej dávky sú vhodné kontroly plazmatickej hladiny karbamazepínu. Terapeutické rozmedzie plazmatických hladín karbamazepínu je 4-12 µg/ml, t. j. 17-50 µmol/ml, pri neuralgii sa účinok dosahuje pri koncentrácii 5-18 µg/ml/l, t. j. 21-76 µmol/ml. Pre vznik nežiaducich účinkov sa predpokladá ako hraničná hodnota plazmatickej koncentrácie cca

8-9 µg/ml, t. j. 35-39 µmol/ml. Pri užívaní karbamazepínu sa v laboratórnych testoch môžu zmeniť parametre funkcie štítnej žľazy.

Počas užívania lieku existuje zvýšené riziko vzniku fotosenzitívnej reakcie na koži, preto sa odporúča vyhýbať sa pôsobeniu priameho slnečného žiarenia, nosiť ochranný odev a používať lokálne prípravky s ochranným faktorom proti UVA a UVB žiareniu. Počas liečby nepoužívať „horské slnko“ ani solárium.

Počas užívania lieku platí zákaz konzumácie alkoholických nápojov.

Hematologické reakcie

Užívanie karbamazepínu sa má prerušiť, ak sa objavia príznaky útlmu kostnej drene.

Suicídálne myšlienky a správanie

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

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy 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.

Kožné nežiaduce účinky

Počas liečby karbamazepínom boli hlásené závažné a niekedy fatálne kožné nežiaduce účinky vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS). Frekvencia výskytu týchto reakcií sa v krajinách s prevahou kaukazského etnika odhaduje na 1-6 z 10 000 nových užívateľov, zatiaľ čo v niektorých ázijských krajinách sa odhaduje asi 10-krát vyššie riziko.

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

Alela HLA-B*1502 - čínska (Han), thajská a ostatné ázijské populácie

Bolo preukázané, že prítomnosť alely HLA-B*1502 u osôb čínskeho (Han) alebo thajského pôvodu liečených karbamazepínom je silne spojená s rizikom výskytu závažných kožných nežiaducich účinkov známych pod pojmom Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS). Prevalencia alely HLA-B*1502 je v čínskej (Han) a thajskej populácii okolo 10 %. Pokiaľ je to možné, majú byť títo jedinci vyšetrení na prítomnosť vyššie uvedenej alely pred začiatkom liečby karbamazepínom (pozri časť 4.2). Ak je test pozitívny, a existuje možnosť inej liečby nemá sa s liečbou karbamazepínom začínať. Pacienti, u ktorých je test na prítomnosť HLA-B*1502 negatívny, majú malé riziko SJS, hoci vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže objaviť.

Existujú údaje, ktoré naznačujú zvýšenie rizika výskytu závažných nežiaducich účinkov zahŕňajúcich toxickú epidermálnu nekrolýzu/Stevensov-Johnsonov syndróm spojených s užívaním karbamazepínu v iných ázijských populáciách. Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. viac ako 15 % vo filipínskej a malajzijskej), sa má zvážiť genetické testovanie na prítomnosť HLA-B*1502 aj u iných rizikových populácií.

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

Alela HLA-A*3101 – pôvodná 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 SJS, TEN, liekmi vyvolanej vyrážky s eozinofiliou (DRESS) alebo menej závažných akútnych generalizovaných exantematózných pustulóz (AGEP) a makulopapularnej vyrážky (pozri časť 4.8) v pôvodnej európskej a japonskej populácii.

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

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

K dispozícii nie sú dostatočné údaje, ktoré podporujú odporúčanie skríningu alely HLA-A*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom.

Pokiaľ je o pacientoch európskeho alebo japonského pôvodu známe, že sú pozitívni na prítomnosť alely HLA-A*3101, užívanie karbamazepínu sa môže zväziť v prípadoch, kedy prínos prevažuje nad rizikom.

Riziko Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy

- V súvislosti s užívaním karbamazepínu boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN).
- Pacientov treba upozorniť na príznaky týchto závažných kožných reakcií a starostlivo sledovať. Najvyššie riziko výskytu SJS alebo TEN je v prvých týždňoch liečby.
- Ak sa objavia príznaky SJS alebo TEN (napr. zhoršujúca sa kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach) liečba karbamazepínom sa má ukončiť.
- Najlepšie výsledky v liečbe SJS a TEN sa dosahujú pri včasnej diagnostike a okamžitom vysadení užívania akéhokoľvek podozrivého lieku. Včasné ukončenie liečby je spojené s lepšou prognózou.
- Ak sa u pacienta vyvinul SJS alebo TEN následkom užívania karbamazepínu, pacient už nikdy nesmie karbamazepín užívať.

Hypersenzitivita

Karbamazepín môže vyvolať reakcie z precitlivenosti, kam patrí aj liekmi vyvolaná vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), reaktivácia HHV6 spojená s DRESS, poruchy spojené s oneskorenou multiorgánovou hypersenzitivitou ako je horúčka, vyrážka, vaskulitída, lymfadenopatia, pseudolymfóm, artralgia, leukopénia, eozinofília, hepatosplenomegália, abnormálne výsledky pečeneových testov a syndróm miznúcich žľčovodov (deštrukcia a miznutie intrahepatálnych žľčových ciest), ktoré sa môžu objaviť v rôznych kombináciách. Ovplyvnené môžu byť aj ostatné orgány (napr. pľúca, obličky, pankreas, myokard, hrubé črevo) pozri časť 4.8.

Všeobecne platí, že ak sa zistia príznaky alebo prejavy reakcie z precitlivenosti, karbamazepín treba okamžite vysadiť.

Pacienti, ktorí boli vystavení reakcii z precitlivenosti na karbamazepín, majú byť informovaní, že u 25 až 30 % z nich sa môžu objaviť reakcie z precitlivenosti na oxakarbazepín.

Medzi karbamazepínom a fenytoínom sa môže vyskytnúť skrížená hypersenzitivita.

Endokrinné účinky

U žien užívajúcich karbamazepín súbežne s hormonálnou antikoncepciou bolo hlásené krvácanie z maternice medzi menštruačnými periódami. Spôľahlivosť hormonálnej antikoncepcie môže byť karbamazepínom nepriaznivo ovplyvnená a ženám vo fertilnom veku treba odporučiť alternatívnu formu antikoncepcie. Pacientky užívajúce karbamazepín a vyžadujúce hormonálnu antikoncepciu majú užívať liek s obsahom najmenej 50 µg estrogénu, alebo treba zväziť použitie alternatívnej nehormonálnej metódy antikoncepcie.

Hyponatriémia

U karbamazepínu je známy výskyt hyponatrémie. U pacientov s poruchou funkcie obličiek spojenou s nízkou hladinou sodíka alebo u pacientov liečených súbežne inými liekmi znižujúcimi sodík (napr. diuretiká, lieky spojené s neprimeranou sekréciou ADH), sa má pred začatím liečby karbamazepínom zmerať hladina sodíka v krvi. Následne treba zmerať hladinu sodíka v krvi približne o dva týždne a potom v mesačných intervaloch počas prvých troch mesiacov liečby, alebo podľa klinickej potreby. Tieto rizikové faktory sa môžu týkať najmä starších pacientov. Ak sa spozoruje hyponatriémia, je

dôležitým protiopatrením obmedzenie vody, ak je to klinicky indikované.

Anticholinergný účinok

Karbamazepín vykazuje miernu anticholinergnú aktivitu. Z tohto dôvodu je potrebné počas liečby starostlivo sledovať pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom a retenciou moču (pozri časť 4.8).

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky karbamazepínu a iných súčasne podávaných liečiv sa môžu navzájom ovplyvňovať.

Karbamazepín sa biotransformuje v pečeni mikrozomálnym systémom cytochrómu P-450, konkrétne predovšetkým izoenzýmom P-450 3A4 (CYP3A4). CYP3A4 je hlavným enzýmom katalyzujúcim tvorbu aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11 epoxidu.

Keďže zvýšené plazmatické hladiny karbamazepín-10,11-epoxidu môžu viesť k nežiaducim reakciám (napr. závratom, ospalosti, ataxii, diplopii), dávkovanie 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.

Súbežné podávanie inhibítorov CYP3A4 môže mať za následok zvýšenie plazmatickej koncentrácie karbamazepínu. a tým aj výskyt nežiaducich účinkov. Súbežné podávanie induktorov CYP3A4 môže zvýšiť rýchlosť metabolizmu karbamazepínu, čo má za následok zníženie jeho hladiny v plazme a tým aj zníženie terapeutického účinku.

Podobne zase vysadenie induktorov CYP3A4 môže znížiť rýchlosť metabolizmu karbamazepínu, čo môže viesť k zvýšeniu hladiny karbamazepínu v plazme.

Karbamazepín je silný induktor CYP3A4 a ďalších pečňových enzýmových systémov fázy I a fázy II. Môže preto znižovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 indukovaním ich metabolizmu.

Liekové interakcie karbamazepínu možno zjednodušene rozdeliť do piatich podskupín:

- a) liekové interakcie, pri ktorých dochádza k zníženiu absorpcie karbamazepínu (aktívne uhlie, cisplatina, doxorubicín), podávanie karbamazepínu s cholestipolom alebo cholestyramínom nevedie k zníženiu jeho vstrebávania,
- b) liekové interakcie, pri ktorých dochádza k vytesneniu karbamazepínu z väzby na plazmatické bielkoviny (kyselina valproová, verapamil),
- c) liekové interakcie, pri ktorých dochádza k inhibícii biotransformácie karbamazepínu, zvýšeniu jeho plazmatických hladín a k zvýšeniu výskytu jeho nežiaducich účinkov či vzniku toxicity;

biotransformáciu karbamazepínu inhibujú: kyselina valproová, jej amid, niektoré antiepileptiká (lamotrigín, remacemid, acetazolamid, klobazam, zonisamid), niektoré antidepresíva (fluvoxamín, fluoxetín, sertralín, tricyklické antidepresíva, viloxazín), makrolidové antibiotiká (erytromycín, klaritromycín, fluritromycín, diritromycín, ponsinomycín, josamycín, nie však azitromycín alebo spiramycín), ketokonazol, metronidazol, izoniazid, niektoré blokátory vápnikového kanála (verapamil, diltiazem), propoxyfén, cimetidín, danazol, očkovacia látka proti chrípke, antihistaminikum terfenadín,

- d) liekové interakcie, pri ktorých dochádza k indukcii biotransformácie karbamazepínu, k zníženiu jeho plazmatických hladín a účinnosti: niektoré antiepileptiká (fenytoín, fenobarbital, primidón, felbamát, extrakty z ľubovníka bodkovaného); tento účinok nebol doteraz preukázaný pri rifampicíne ani rifabutíne,
- e) liekové interakcie, pri ktorých karbamazepín znižuje plazmatické hladiny a účinnosť iných liekov cestou indukcie pečeneých mikrozomálnych enzýmov: niektorých antiepileptík (fenytoín, fenobarbital, primidón, etosuxinimid, kyselina valproová, klonazepam, lamotrigín, felbamát, topiramát, tiagabín, stiripentol, remacemid), niektorých benzodiazepínov (alprazolam, midazolam, klobazam), antidepresív (amitriptylín, imipramín, desipramín, nortriptylín, mianserín, paroxetín, viloxazín), antipsychotík (chlórpromazín, haloperidol, klozapín, risperidon, olanzapín, zotepín), doxycyklínu, niektorých estrogénov alebo progestínov (etinylestradiol, levonorgestrel, noretisterón), niektorých kortikosteroidov (prednizolónu, metylprednizolónu), niektorých imunosupresív (cyklosporínu, sirolimu, takrolimu), niektorých kurarimimetík (atrakurium, cisatratrakurium, pankuronium, pipekuronium, rokuronium, vekuronium), paracetamolu, flukonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu a celého radu ďalších liečiv, pri ktorých však ide o klinicky nevýznamné liekové interakcie. Ženám vo fertilnom veku sa má počas liečby karbamazepínom odporučiť alternatívna metóda antikoncepcie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri zvieratách (myšiach, potkanoch a králikoch) došlo po perorálnom podávaní karbamazepínu počas organogenézy v denných dávkach toxických pre matku (viac než 200 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 10-20-krát vyššej dávky než sú zvyčajné dávky v humánnej medicíne) k zvýšeniu embryonálnej mortality. Pri dávkach 300 mg/kg/deň došlo pri potkanoch k potratom. Pri dávkach toxických pre matku sa u plodov potkanov pozorovala retardácia rastu. Pri týchto troch druhoch zvierat sa nepozoroval teratogénny účinok, hoci v jednej štúdiu na myšiach karbamazepín (40-240 mg/kg/deň *per os*) spôsobil defekty (predovšetkým dilatáciu mozgových komôr) pri 4,7 % plodov v porovnaní s kontrolnou skupinou 1,3 %.

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

Tehotné ženy s epilepsiou majú byť liečené zvlášť opatrne. U žien vo fertilnom veku sa má karbamazepín podľa možnosti predpisovať ako monoterapia, pretože výskyt kongenitálnych abnormalít u detí žien, liečených kombináciou antiepileptík (napr. kyselina valproová s karbamazepínom a fenobarbitalom alebo fenytoínom) je väčší než u tých matiek, ktoré užívali jednotlivé lieky ako monoterapiu. Pre väčšiu bezpečnosť a ľahšie určenie najnižšieho účinného dávkovania sa odporúča monitorovať plazmatické hladiny. Ak žena užívajúca karbamazepín otehotnie alebo ak je nutné podávať karbamazepín počas tehotenstva, musí sa potenciálny prínos liečby

dôkladne zvážiť s možným rizikom liečby, najmä v prvých troch mesiacoch tehotenstva. Je známe, že potomkovia matiek epileptičiek sú náchylnejší na vývojové chyby a malformácie. Biston 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 %.

V súvislosti s používaním karbamazepínu boli hlásené vývojové vady a malformácie, vrátane spina bifida a taktiež iné vrodené anomálie, napr. kraniofaciálne defekty, ako je rásštep pery/podnebia, kardiovaskulárne malformácie, hypospadiá, hypoplázie prstov a anomálie zahŕňajúce rôzne telesné systémy. Pacientky majú byť oboznámené s možnosťou zvýšeného rizika vzniku malformácie a majú mať možnosť využiť antenatálny skrining. 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.

Je známe, že v priebehu tehotenstva dochádza k nedostatku kyseliny listovej. Uvádza sa, že antiepileptické lieky tento nedostatok zhoršujú. Deficit kyseliny listovej tak môže prispievať k zvýšenému výskytu vývojových vád u potomkov liečených epileptičiek. Preto sa odporúča suplementácia kyseliny listovej pred tehotenstvom a počas neho.

Takisto sa odporúča, aby sa matke v posledných týždňoch tehotenstva a novorodencovi podával vitamín K₁ ako prevencia porúch krvácanosti.

V niekoľkých prípadoch sa u novorodenca objavili záchvaty a/alebo dychový útlm, čo bolo spojené s užívaním karbamazepínu a iných antiepileptík matkou. Po užívaní karbamazepínu matkou bolo hlásených niekoľko prípadov vracania, hnačky a/alebo zníženého príjmu mlieka novorodencom. Tieto reakcie môžu byť spôsobené neonatálnym syndrómom z vysadenia.

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

Karbamazepín prestupuje do materského mlieka (asi 25-60 % plazmatickej koncentrácie). Prínos dojčenia sa má zväžiť vzhľadom na malú možnosť nepriaznivého vplyvu na dieťa. Ženy užívajúce karbamazepín môžu dojčiť svoje deti za predpokladu, že u dieťaťa sa bude sledovať možnosť výskytu nežiaducich účinkov (napr. nadmerná spavosť). Je evidovaná jedna správa o ťažkej hypersenzitívnej kožnej reakcii u dojčeného dieťaťa. Boli hlásené prípady cholestatickej hepatitídy u novorodencov vystavených karbamazepínu počas perinatálneho obdobia alebo v období dojčenia. Preto sa majú dojčené deti tých matiek, ktoré sa liečili karbamazepínom, dôkladne sledovať kvôli hepatobiliárnym nežiaducim účinkom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientovu schopnosť reakcie môžu zhoršiť závraty alebo ospalosť, ktoré vyvoláva karbamazepín, a to predovšetkým na začiatku liečby alebo pri úprave dávkovania. Lekár preto musí individuálne posúdiť, či je pacient schopný túto činnosť vykonávať.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa môžu vyskytovať najmä na začiatku liečby alebo pri vyšších dávkach. Nežiaducim účinkom sa dá na začiatku liečby predchádzať alebo ich zmierniť pomalým postupným zvyšovaním dávky. Nežiaduce účinky ustupujú väčšinou do týždňa po znížení dávky.

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce účinky karbamazepínu rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	neznáme	reaktivácia ľudského herpesvírusu 6
Poruchy krvi a lymfatického systému*	veľmi časté	leukopénia
	časté	eozinofília trombocytopénia
	zriedkavé	leukocytóza, lymfadenopatia
	veľmi zriedkavé	agranulocytóza aplastická anémia pancytopénia anémia aplázia červených krviniek megaloblastová anémia retikulocytóza hemolytická anémia
	neznáme	útlm kostnej drene
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závraty ataxia somnia
	časté	bolesť hlavy
	menej časté	dyskinéza (tremor, orofaciálna dyskinéza, asterixis, choreoatetóza, dystónia, tiky) nystagmus
	zriedkavé	okohybná porucha poruchy reči (dysartria) periférna neuropatia parestézie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
		paretické symptómy
	veľmi zriedkavé	aseptická meningitída s myoklonom a periférnou eozinofiliou neuroleptický malígny syndróm poruchy chuti
	neznáme	poruchy rovnováhy
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	oneskorená mnohoorgánová hypersenzitivita***
	veľmi zriedkavé	anafylaktická reakcia (angioedém)
Poruchy endokrinného systému	časté	edém retencia tekutín zvýšenie hmotnosti syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hyponatriémia**
	zriedkavé	deficit folátu strata chuti do jedla
	neznáme	hyperamonémia
Psychické poruchy	zriedkavé	agitovanosť halucinácie (sluchové alebo zrakové) depresia nepokoj agresivita aktivácia psychózy stav zmätenosti
	veľmi zriedkavé	poruchy libida
	neznáme	poruchy myslenia
Poruchy oka	časté	diplopia porucha akomodácie (napr. rozmazané videnie)
	veľmi zriedkavé	konjunktivitída katarakta
Poruchy ucha a labyrintu	veľmi zriedkavé	hyperakúzia tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zriedkavé	poruchy srdcového rytmu
	veľmi zriedkavé	bradykardia arytmia atrioventrikulárna blokáda so synkopou kongestívne zlyhanie srdca zhoršenie prejavov ischemickej choroby srdca
Poruchy ciev	zriedkavé	hypertenzia hypotenzia
	veľmi zriedkavé	obehový kolaps tromboflebitída trombembolizmus
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi zriedkavé	hypersenzitivita pľúc charakterizovaná pyrexiou, dyspnoe, pneumóniou (vrátane intersticiálnej)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea vracanie
	časté	sucho v ústach

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
	menej časté	hnačka alebo zápcha
	zriedkavé	bolesť brucha
	veľmi zriedkavé	glositída stomatitída pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	zriedkavé	hepatitída (cholestatická, parenchymálna, hepatocelulárna alebo zmiešaná) syndróm miznúcich žľovodov žltáčka
	veľmi zriedkavé	granulomatózne pečenné ochorenie zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alergické kožné reakcie urtikária (môže byť závažná)
	menej časté	exfoliatívna dermatitída erythrodermia
	zriedkavé	syndróm podobný <i>lupus erythematosus</i> pruritus
	veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm toxická epidermálna nekrolýza (TEN) fotosenzitívna reakcia erythema multiforme a nodosum poruchy kožnej pigmentácie purpura akné hyperhidróza vypadávanie vlasov ojedinelé prípady hirsutizmu (bez kauzálneho vzťahu)
	neznáme	akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	svalová slabosť
	veľmi zriedkavé	artralgia myalgia krče porucha kostného metabolizmu (pokles vápnika v plazme a 25-cholecalciferolu, ojedinele vedie k osteomalácii/osteoporóze)
	neznáme	zlomeniny
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	tubulointersticiálna nefritída renálne zlyhanie renálne poškodenie (oligúria, proteinúria, albuminúria, hematúria a azotémia) retencia moču časté močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi zriedkavé	sexuálne dysfunkcie impotencia
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	veľmi zriedkavé	akútna intermitentná porfýria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únavu malátnosť

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšená gamaglutamyltransferáza v dôsledku indukcie pečeneých enzýmov (obvykle bez klinického významu)
	časté	alkalická fosfatáza v krvi zvýšená
	menej časté	zvýšené transaminázy
	veľmi zriedkavé	zvýšený vnútroočný tlak abnormálne výsledky testov štítnej žľazy: znížený levotyroxín (FT4, T4, T3) a zvýšený tyreotropný hormón (obvykle bez klinických prejavov) zvýšenie hladiny cholesterolu (vrátane HDL) a triglyceridov zvýšená hladina prolaktínu v krvi (napr.gynekomastia alebo galaktorea)

* Pri poruchách krvotvorby spojených s alergickými kožnými prejavmi a zvýšenou teplotou sa musí liečba karbamazepínom ukončiť.

** Karbamazepín môže svojim miernym antidiuretickým účinkom vyvolať hyponatriémiu, niekedy spojenú s vracaním a bolesťou hlavy.

*** Oneskorená mnohoorgánová hypersenzitivita na podávaný liek s pyrexiou, kožnými vyrážkami, vaskulitídou, lymfadenopatiou, poruchami podobnými lymfómu, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepatosplenomegáliou a abnormálnymi hodnotami testov funkcie pečene v rôznych kombináciách. Môžu byť postihnuté aj iné orgány (pľúca, obličky, pankreas, myokard).
Pokiaľ reakcie hypersenzitivity nastanú, liečba sa má ukončiť.

Boli hlásené závažné kožné nežiaduce účinky (SCARs): Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4).

Pribúdajú dôkazy o súvislosti medzi genetickými markermi a výskytom kožných nežiaducich účinkov ako je SJS, TEN, DRESS, AGEP a makulopapulárna vyrážka. U japonských a európskych pacientov bolo hlásenie týchto reakcií spojené s užívaním karbamazepínu a prítomnosťou alely HLA-A*3101. U pacientov čínskeho (Han), thajského pôvodu a u niektorých ďalších ázijských populácií bola preukázaná silná súvislosť medzi prítomnosťou alely HLA-B*1502 a SJS a TEN (ďalšie informácie pozri časti 4.2 a 4.4).

U pacientov dlhodobo liečených karbamazepínom boli hlásené prípady zníženej kostnej denzity, osteopénie, osteoporózy a zlomenín. Mechanizmus, ktorým karbamazepín zasahuje do kostného metabolizmu, nie je objasnený.

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

Zvyčajne sa prejavujú v oblasti centrálnnej nervovej sústavy, kardiovaskulárneho a respiračného systému:

Centrálny nervový systém: útlm CNS, dezorientácia, ospalosť, agitovanosť, halucinácie, kóma, rozmazané videnie, nezreteľná reč, dyzartria, nystagmus, ataxia, dyskinézy, spočiatku hyperreflexia, konvulzie, psychomotorické poruchy, myoklonus, hypotermia.

Kardiovaskulárny systém: tachykardia, hypotenzia, niekedy hypertenzia, poruchy srdcového prevodu s predĺžením komplexu QRS, synkopy v súvislosti so zastavením srdca.

Respiračný systém: útlm dychu, edém pľúc.

Príznaky predávkovania sa môžu prejavíť aj v oblasti tráviaceho traktu a obličiek:
Gastrointestinálny systém: vracanie, spomalená žalúdočná pasáž, zníženie črevnej motility.
Funkcia obličiek: retencia moču, oligúria alebo anúria, retencia tekutín, otrava vodou vzhľadom na antidiuretický účinok karbamazepínu.

Laboratórne nálezy: hyponatriémia, možná je metabolická acidóza, hyperglykémia a zvýšenie hladín kreatinínfosfokinázy.

Liečba

Neexistuje špecifické antidotum.

Postup liečby sa určuje klinickým stavom pacienta, je nutná hospitalizácia.

Stanovenie plazmatických hladín na potvrdenie otravy karbamazepínom a upresnenie stupňa predávkovania.

Vyprázdnenie žalúdka, výplach žalúdka a podanie aktívneho uhlia. Oneskorený výplach žalúdka môže viesť k oneskorenej absorpcii, čo môže mať za následok relaps počas rekonvalescencie. Podporná lekárska starostlivosť na jednotke intenzívnej starostlivosti s monitorovaním kardiálnych funkcií a dôkladná korekcia elektrolytovej nerovnováhy.

Špeciálne odporúčanie

Hypotenzia: podanie dopamínu alebo dobutamínu i. v.

Poruchy srdcového rytmu je nutné liečiť individuálne.

Krče: podanie benzodiazepínu (napr. diazepam) alebo iného antiepileptika, napr. fenobarbitalu (opatrne vzhľadom na zvýšený útlm dychu).

Hyponatriémia (otrava vodou): obmedzenie tekutín a pomalá i. v. infúzia 0,9 % NaCl. Tieto opatrenia môžu zabrániť poškodeniu mozgu.

Odporúča sa hemoperfúzia cez aktívne uhlie. Forsírovaná diuréza, hemodialýza a peritoneálna dialýza boli opísané ako neúčinné. Relaps alebo zhoršenie príznakov je nutné predvídať na 2. a 3. deň vzhľadom na oneskorenú resorpciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Celkom presný mechanizmus antiepileptického účinku karbamazepínu nie je známy. Pravdepodobne spočíva v blokáde napäťových sodíkových kanálov, ktorá vyvoláva neuronálnu inhibíciu (blokádou predsynaptického uvoľňovania neurotransmitterov). Karbamazepín pôsobí tiež na úrovni adenosínových receptorov.

V rozmedzí terapeutických hladín je tento účinok veľmi selektívny a karbamazepín neovplyvňuje spontánnu aktivitu.

Mechanizmus antineuralgického účinku nie je známy, predpokladá sa pôsobenie prostredníctvom GABA_B receptorov.

Mechanizmus antimanického účinku nie je známy, predpokladá sa podobný mechanizmus ako pri antiepileptickom pôsobení.

Karbamazepín znižuje hladiny antidiuretického hormónu, mechanizmus tohto účinku zatiaľ nie je presne známy (pravdepodobne priamym pôsobením na osmoreceptory v hypotalame).

Karbamazepín má anticholinergné, antidepresívne a antiarytmické účinky. Karbamazepín inhibuje nervovosvalový prenos.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Karbamazepín sa zo štandardných liekových foriem vstrebáva len pomaly. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú za 4-5 hodín. Vstrebávanie z liekových foriem suspenzie je výrazne rýchlejšie

(maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 1,5 hodiny), z liekových foriem s riadeným uvoľňovaním alebo retardovaných liekových foriem je naopak výrazne pomalšie (maximálne plazmatické hladiny sa zvyčajne dosiahnu za 6-12 hodín).

Absolútna biologická dostupnosť karbamazepínu zo štandardných liekových foriem je okolo 70-79 %. Liekové formy suspenzie majú v porovnaní so štandardnými tabletami absolútnu biologickú dostupnosť vyššiu (vyše 90-%) a retardované liekové formy či liekové formy s riadeným uvoľňovaním zvyčajne nižšiu.

Podanie karbamazepínu súčasne s potravou vedie k zvýšeniu jeho biologickej dostupnosti približne o 25 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem karbamazepínu v ustálenom stave je okolo 1 l/kg (podľa rôznych autorov 0,8-2 l/kg).

Karbamazepín sa približne zo 76 % viaže na plazmatické bielkoviny a z tejto väzby ho môže vytesniť súčasné podávanie kyseliny valproovej alebo jej solí.

Karbamazepín veľmi dobre preniká do tkanív a sekrétov.

Taktiež prestup do cerebrospinálnej tekutiny je veľmi dobrý (pomer koncentrácií CSF/plazma je okolo 0,22).

Karbamazepín dobre preniká placentou.

Karbamazepín preniká do materského mlieka a dosahuje v ňom koncentrácie zodpovedajúce 24-69 % koncentrácie v plazme matky.

Biotransformácia

Okolo 98 % podanej dávky karbamazepínu sa biotrasformuje v pečeni prostredníctvom cytochrómu P-450 (izoenzým 3A4) na viaceré metabolity, z ktorých si niektoré zachovávajú antikonvulzívnu účinnosť. Karbamazepín je metabolizovaný v pečeni, najvýznamnejšou cestou biotransformácie je epoxidácia, počas ktorej vzniká 10, 11-transdiolový derivát a jeho glukuronid ako hlavné metabolity. Cytochróm P4503A4 je hlavný izoenzým zodpovedný za tvorbu karbamazepin-10,11 epoxidu z karbamazepínu. Enzýmom zodpovedným za tvorbu 10, 11-transdiolového derivátu z karbamazepín-10,11-epoxidu je ľudská mikrozomálna epoxidová hydroláza. 9-hydroxy-metyl-10-karbamoyl akridin je minoritný metabolit spojený s touto cestou. Po jednorazovej perorálnej dávke karbamazepínu sa 30 % objavia v moči ako výsledné produkty epoxidového metabolizmu.

Ďalšie významné transformačné procesy karbamazepínu vedú k rôznym monohydroxylovaným zlúčeninám a k N-glukuronidu karbamazepínu, ktorý vzniká pomocou UGT2B7.

Eliminácia

Celkový klírens karbamazepínu je 3,85 l/hod1,07 ml/s. U malých detí a osôb starších ako 70 rokov je celkový klírens nižší cca o jednu tretinu.

Močom sa vylúči 72 % a zvyšných 28 % podanej dávky karbamazepínu sa vylúči stolicou.

Karbamazepín sa vylučuje prakticky úplne vo forme metabolitov.

Biologický polčas karbamazepínu po jednorazovej dávke predstavuje 25-65 hodín. Vzhľadom na výraznú autoindukciu biotransformácie sa pri opakovanom podávaní biologický polčas skracuje na 12-17 hodín.

Biologický polčas karbamazepínu u novorodencov matiek, ktoré v tehotenstve užívali karbamazepín, predstavuje okolo 15 hodín.

Pri poruche funkcie obličiek nie je potrebné upravovať alebo meniť používané dávky karbamazepínu. Karbamazepín sa hemodialýzou efektívne neeliminuje. Možno ho však eliminovať hemoperfúziou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karbamazepín, ani jeho metabolity nemajú mutagénne vlastnosti. Po dlhodobom podávaní zvieratám môže vyvolať nádorové bujnenie, nie je však známe, či tento účinok má dosah na použitie karbamazepínu v humánnej medicíne. Zatiaľ sa nepozoroval výskyt nádorových ochorení u pacientov liečených karbamazepínom. Karbamazepín má relatívne nízku toxicitu po perorálnom podaní. Je silným induktorom pečňových mikrozomálnych enzýmov a indukuje biotransformáciu mnohých liekov, vrátane samého seba. Z hľadiska reprodukčnej toxicity možno konštatovať, že karbamazepín je teratogén, jeho podávanie v nízkych (ešte účinných) dávkach v monotetapii epilepsie je spojené

s výrazne nižším rizikom než podávanie v kombinácii s inými antiepileptikami (predovšetkým kyselinou valproovou). Karbamazepín sa vylučuje do materského mlieka, jeho použitie v období dojčenia je však možné.

Bezpečnosť karbamazepínu obsiahnutého v lieku Biston tablety sa overila aj jeho dlhodobým používaním v klinickej praxi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kukuričný škrob
želatína
kyselina stearová
glycerol 85 %
stearát horečnatý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení balenia: 3 mesiace, ak sa liek uchováva pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené balenia

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po prvom otvorení balenia

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka z hnedého skla s bielym plastovým skrutkovacím uzáverom a bezpečnostným prúžkom.

Veľkosť balenia: 50 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ZENTIVA, a. s.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/05289-Z1B

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0028/75-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1975

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022