

Sažetak karakteristika lijeka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ Carbamazepine Remedica Retard
400 mg
tableta sa produženim oslobađanjem
karbamazepin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 400 mg karbamazepina.
Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

1. Liječenje epilepsije - generalizovani toničko-klonički i parcijalni napadi.
2. Paroksizmalni bol izazvan neuralgijom trigeminusa. Takođe se može koristiti za olakšavanje probijajuće komponente drugih oblika deaferentacionog bola, na primjer glosofaringealne neuralgije, periferne dijabetičke neuropatije, tabetičnog oštrog bola, superiorne laringealne neuralgije, tupog bola, bola fantomskog uda i postherpetične neuralgije.
3. Liječenje simptoma apstinencije od alkohola.
4. Za profilaksu manično-depresivne psihoze kod pacijenata koji nisu dali zadovoljavajući odgovor na terapiju litijem.

4.2 Doziranje i način primjene

Carbamazepine Remedica Retard daje se oralno, obično u dvije do četiri odvojene doze.

Carbamazepine Remedica Retard se generalno daje u istim ukupnim dozama kao što je slučaj i sa oblicima doziranja konvencionalnog lijeka, ali kod nekoliko pacijenata može postojati potreba za povećanjem ukupne dnevne doze prilikom prelaska sa drugih oralnih oblika doziranja na Carbamazepine Remedica Retard.

Prilagođavanje konačne doze bi uvijek trebalo da zavisi od kliničkog odgovora pojedinačnog pacijenta.

Lijek Carbamazepine Remedica Retard ne treba žvakati, nego progutati s malo tečnosti, prije, tokom ili između obroka.

Kao rezultat sporog, kontrolisanog oslobađanja aktivnog sastojka iz lijeka Carbamazepine Remedica Retard, lijek je namijenjen za uzimanje u režimu od dva puta dnevno.

Prije odlučivanja o početku liječenja, pacijente Han kineskog i tajlandskog porijekla treba, kada god je to moguće, testirati na HLA-B*1502 jer ovaj alel s velikom vjerovatnoćom predviđa rizik teškog Stevens-Johnsonovog sindroma koji se dovodi u vezu s karbamazepinom (vidjeti podatke o genetskim ispitivanjima i kožnim reakcijama u odjeljku 4.4).

Epilepsija:

Liječenje bi trebalo započeti niskom dnevnom dozom, koja će se polako povećavati dok se ne dostigne optimalno djelovanje. Doza karbamazepina treba biti prilagođena potrebama pojedinačnih pacijenata kako bi se postigla odgovarajuća kontrola napada. Utvrđivanje nivoa plazme može pomoći u određivanju optimalne doze.

U liječenju epilepsije, doza karbamazepina obično zahtijeva ukupne plazmatske koncentracije karbamazepina od oko 4 do 12 mikrograma/mL (17 do 50 mikromola/litar) (vidjeti upozorenja i mjere opreza).

Kad god je to moguće, antiepileptične agense bi trebalo propisati kao pojedinačni antiepileptički agens, ali, ukoliko se koristi u politerapiji, savjetuje se ista šema povećanja doziranja (pogledati odjeljak 4.5 Interakcija sa drugim medicinskim sredstvima i ostali oblici interakcije).

Odrasli:

Lijek Carbamazepine Remedica Retard bi trebalo uzimati u nekoliko odvojenih doza.

Početna doza bi trebalo da iznosi 100-200mg jednom ili dva puta dnevno. Nakon toga može uslijediti postepeno povećanje doze dok se ne dobije najbolja reakcija, često 800-1200mg dnevno. U nekim slučajevima, može biti potrebno 1600mg ili čak 2000mg dnevno.

Stariji:

Zbog mogućnosti interakcija s lijekovima, kod starijih pacijenata potrebno je pažljivo odrediti dozu Carbamazepine Remedica Retard.

Djeca i adolescenti:

Uobičajena doza je 10-20mg/kg tjelesne težine dnevno u nekoliko zasebnih doza.

Uzrast do 1 godine:	Uobičajena ukupna doza iznosi 100 do 200 mg u podijeljenim dozama
1-5 godina:	Uobičajena ukupna doza iznosi 200 do 400 mg u podijeljenim dozama
5-10 godina:	Uobičajena ukupna doza iznosi 400 do 600 mg u podijeljenim dozama
10-15 godina:	Uobičajena ukupna doza iznosi 600 do 1000 mg u podijeljenim dozama
>15 godina:	800 do 1200mg dnevno (kao i doza za odrasle).

Maksimalna preporučena doza

Do 6 godina starosti: 35mg/kg/dnevno

6-15 godina starosti: 1000mg/ dnevno

>15 godina starosti: 1200mg/ dnevno.

Lijek Carbamazepine Remedica Retard se ne preporučuje djeci izrasta od 5 godina ili ispod.

Trigeminalna neuralgija:

Pojedinačne potrebe doziranja lijeka Carbamazepine Remedica Retard mogu se značajno razlikovati, u zavisnosti od uzrasta i težine pacijenta. Preporučuje se da početna doza bude niska, ali kod nekih pacijenata, u ranom stadijumu liječenja može biti potrebna visoka doza. Kod starijih pacijenata preporučuje se početna doza od 100 mg dva puta dnevno.

Postepeno povećavati početnu dozu od 200-400mg dnevno dok se ne postigne otklanjanje bola (obično pri 200mg 3-4 puta dnevno). Kod većine pacijenata doza od 200mg 3 ili 4 puta dnevno dovoljna je za održavanje stanja bez bola. U nekim slučajevima, mogu biti potrebne doze od 1600mg Carbamazepine Remedica Retard dnevno. Međutim, kada bol bude u remisiji, dozu treba postepeno smanjivati do najmanjeg mogućeg nivoa za održavanje. Maksimalna preporučena doza je 1200mg/dnevno. Kada se postigne otklanjanje bola, potrebno je uložiti napore u postepeni prekid terapije dok se ne desi novi napad.

Simptomi apstinencije od alkohola

Doza bi trebalo da bude prilagođena tako da odgovara potrebama pojedinačnog pacijenta. Uobičajene doze od 600 mg do 800 mg dnevno su dovoljne, ali u delirijum tremensu može biti potrebno 1200mg do 1600mg dnevno sa naknadnim redukcijama.

Liječenje manije i profilaksa manično-depresivnog oboljenja

Inicijalna početna doza od 100 do 200 mg dnevno, u podijeljenim dozama, sa postepenim povećanjima dok se simptomi ne stave pod kontrolu ili dok se ne dostigne ukupno 1600 mg u podijeljenim dozama. Uobičajeni raspon doza je 400 do 600 mg dnevno, dato u podijeljenim dozama.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega / Oštećenje jetre

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega.

4.3 Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na karbamazepin ili strukturalno slične lijekove (npr. tricikličke antidepressive) ili na bilo koji sastojak formulacije.
- Pacijenti s atrioventrikularnim blokom
- Pacijenti sa istorijom depresije koštane srži
- Pacijenti sa istorijom porfirije jetre (npr. akutna intermitentna porfirija, Variegata porfirija, porfirija cutanea tarda).
- Upotreba Carbamazepine Remedica Retard je kontraindicirana u kombinaciji s inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) (vidjeti odjeljak 4.5 Interakcija s ostalim lijekovima i drugi oblici interakcije).
- Biljni preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) se ne smiju koristiti za vrijeme uzimanja lijeka Carbamazepine Remedica Retard zbog rizika od smanjenih koncentracija u plazmi i smanjenih kliničkih dejstava lijeka Carbamazepine Remedica Retard (pogledati odjeljak 4.5 interakcija sa drugim medicinskim sredstvima i ostali oblici interakcije).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Carbamazepine Remedica Retard bi trebalo davati samo pod medicinskim nadzorom. Carbamazepine Remedica Retard bi trebalo da bude propisan samo nakon kritične procjene prednosti i rizika i uz pažljivo praćenje pacijenata sa istorijom oštećenja srca, jetre ili bubrega, neželjenih hematoloških reakcija na druge lijekove ili prekinutog liječenja lijekom Carbamazepine Remedica Retard.

Hematološki efekti

Agranulocitoza i aplastična anemija dovode se u vezu s Carbamazepine Remedica Retard, međutim, zbog veoma niske učestalosti ovih stanja, teško je utvrditi značajne procjene rizika za Carbamazepine Remedica Retard. Ukupan rizik u općoj neliječenoj populaciji procijenjen je na 4.7 osoba na milion godišnje za agranulocitozu i 2.0 osoba na milion godišnje za aplastičnu anemiju.

Smanjen broj trombocita ili bijelih krvnih ćelija dešava se povremeno do često u vezi s upotrebom Carbamazepine Remedica Retard. Međutim, ukupan broj krvnih zrnaca prije liječenja, uključujući trombocite i moguće retikulocite i serumsko željezo, treba biti utvrđen kao početna vrijednost i potom periodično praćena.

Ukoliko je broj trombocita ili bijelih krvnih zrnaca definitivno nizak ili smanjen tokom liječenja, pacijenta i ukupnu krvnu sliku treba pažljivo pratiti (vidjeti Odjeljak 4.8 Neželjena dejstva). Međutim, liječenje Carbamazepine Remedica Retard treba prekinuti ukoliko pacijent dobije leukopeniju koja je teška, progresivna ili praćena kliničkim manifestacijama, npr. povišena temperatura ili bol u grlu. Carbamazepine Remedica Retard treba prestati uzimati i ukoliko se pojave bilo kakvi dokazi značajne depresije koštane srži.

Pacijenti i njihovi srodnici trebaju se upoznati s ranim toksičnim znacima i simptomima indikativnim za mogući hematološki problem, kao i simptomima dermatoloških ili hepatičkih reakcija. Ukoliko se pojave simptomi kao što je povišena temperatura, bol u grlu, osip, ulkusi u ustima, brz nastanak modrica, petehijalno ili purpurno krvarenje, pacijent se odmah treba posavjetovati sa svojim ljekarom.

Kožne reakcije

Ozbiljne i ponekad fatalne kožne reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) zabilježene su tokom liječenja karbamazepinom. Pacijente bi trebalo posavjetovati o znacima i simptomima i pažljivo pratiti reakcije na koži. Procjenjuje se da se ove reakcije javljaju kod 1-6 na 10 000 novih korisnika u zemljama s većinskom bjelačkom populacijom, ali procijenjeno je da je rizik u nekim azijskim zemljama oko 10 puta veći.

Pacijentima sa ozbiljnim dermatološkim reakcijama može biti potrebna hospitalizacija jer ova stanja mogu biti životno ugrožavajuća i mogu biti fatalna. Većina SJS/TEN slučajeva pojavljuje se u prvih nekoliko mjeseci liječenja lijekom Carbamazepine Remedica Retard. Ukoliko se pojave znaci i simptomi SJS, *Lyell*-ovog sindroma/TEN (npr. progresivan osip na koži često praćen plikovima ili mukoznim lezijama), trebalo bi odmah prekinuti primjenu lijeka Carbamazepine Remedica Retard i razmotriti alternativno liječenje. Najbolji rezultati u liječenju SJS i TEN dolaze od rane dijagnostike i trenutnog prekida liječenja bilo kojim suspektnim lijekom. Rani prekid povezuje se sa boljom prognozom. Ukoliko je pacijent razvio SJS ili TEN uz upotrebu lijeka Carbamazepine Remedica Retard, ovaj pacijent ni u kom trenutku ne smije ponovo početi da uzima lijek Carbamazepine Remedica Retard.

Sve je više dokaza o ulozi različitih HLA alela kod pacijenata s predispozicijom za imuno-posredovane neželjene reakcije (vidjeti odjeljak 4.2).

Povezivanje sa HLA-B*1502 alelom

Retrospektivna istraživanja među pacijentima Han kineskog i tajlandskog porijekla ustanovila su jaku povezanost između rizika od razvitka SJS/Ten reakcije na koži koja se dovodi u vezu sa karbamazepinom i prisustva HLA-B*1502 alela Humanog Leukocitnog Antigena. Učestalost HLA-B*1502 alela kreće se od 2 do 12 % u Han kineskoj populaciji i iznosi oko 8 % u tajlandskim populacijama. Više prijavljene stope SJS (rijetke prije nego veoma rijetke) prijavljene su u nekim zemljama u Aziji (npr. Tajvan, Malezija i Filipini) u kojima postoji veća učestalost HLA-B*1502 alela u populaciji (npr. iznad 15 % na Filipinima i nekim malezijskim populacijama). Učestalosti alela do otprilike 2 % i 6 % prijavljene su u Koreji i Indiji, tim redom.

Postoje određeni podaci koji ukazuju na povećan rizik od ozbiljnog TEN/SJS povezanog s karbamazepinom kod drugih azijskih populacija. Zbog prisustva ovog alela kod drugih azijskih populacija (npr. iznad 15% kod Filipinaca i Malezijaca), može se razmotriti ispitivanje genetski rizičnih populacija na prisustvo HLA-B*1502.

Prisustvo HLA-B*1502 alela je zanemarivo kod npr. osoba evropskog porijekla, afričkih, latinoameričkih populacija, kao i kod Japanaca i Korejanaca (< 1%).

Ovde navedene učestalosti alela predstavljaju procenat hromozoma u navedenim populacijama koje nose alel od interesa, što znači da je procenat pacijenata koji nose kopiju alela na barem jednom od njihova dva hromozoma (tj. „učestalost nosača“) skoro dvaput veći od učestalosti alela. Stoga je procenat pacijenata koji mogu biti u riziku skoro dva puta veći od učestalosti alela.

Kada god je moguće, trebalo bi sprovesti skrining na prisustvo HLA-B*1502 alela kod pacijenata sa precima u genetički rizičnim populacijama, prije početka liječenja karbamazepinom (pogledati odjeljak 4.2) (ukoliko bi trebalo sprovesti skrining na prisustvo HLA-B*1502, preporučuje se „HLA-B*1502 genotipizacija“ visoke rezolucije. Test je pozitivan ukoliko se detektuju bilo jedan ili dva HLA-B*1502 alela i negativan ukoliko nema detektovanih HLA-B*1502 alela). Ukoliko ovi pojedinci dobiju pozitivan test, ne bi trebalo počinjati sa karbamazepinom, osim ukoliko nema drugih terapijskih opcija. Testirani pacijenti koji su negativni na HLA-B*1502 su u niskom riziku od SJS, iako se reakcije i dalje mogu veoma rijetko javiti.

HLA-B*1502 može biti faktor rizika za razvitak SJS/TEN kod pacijenata kineskog porijekla koji uzimaju druge antiepileptičke lijekove (AEDe) povezane sa SJS/TEN. Trebalo bi razmotriti izbjegavanje upotrebe drugih lijekova povezanih sa SJS/TEN kod HLA-B*1502-pozitivnih pacijenata, kada su alternativne terapije jednako prihvatljive. Skrining se generalno ne preporučuje pacijentima koji pripadaju populacijama u kojima je prevalenca HLA-B*1502 niska. Skrining se generalno ne preporučuje trenutnim korisnicima lijeka Carbamazepine Remedica Retard jer je rizik od SJS/TEN u velikoj mjeri vezan za prvih nekoliko mjeseci liječenja, bez obzira na HLA-B*1502 status.

Pokazalo se da identifikacija subjekata koji nose HLA-B*1502 alel i izbjegavanje liječenja karbamazepinom kod ovih subjekata smanjuju incidencu SJS/TEN indukovanih karbamazepinom.

Povezivanje sa HLA-A*3101 alelom

Postoje određeni podaci koji ukazuju na to da je HLA-A*3101 (Humani Leukocitni Antigen) povezan s povećanim rizikom od neželjenih kožnih reakcija izazvanih karbamazepinom, kao što su SJS, TEN, osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju (DRESS), ili manje ozbiljna akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) i makulopapularni osip (vidjeti odjeljak 4.8) kod osoba evropskog porijekla i Japanaca.

Učestalost HLA-A*3101 alela široko varira između etničkih populacija. Prisutnost HLA-A*3101 alela je 2 do 5% u evropskim populacijama i oko 10% u japanskoj populaciji.

Procjenjuje se da je učestalost ovog alela manja od 5% kod većine australskih, azijskih, afričkih i sjevernoameričkih populacija sa nekim izuzecima u okviru 5-12%. Prevalenca iznad 15% procijenjena je u nekim etničkim grupama u Južnoj Americi (Argentina i Brazil), Sjevernoj Americi (američka plemena Navaho i Sijuks i meksičko pleme Sonora Seri) i Južnoj Indiji (Tamil Nadu) i između 10-15% u drugim domaćim etničkim grupama u istim ovim regionima i oko 10% u japanskim populacijama.

Ovde navedene frekvencije alela predstavljaju procenat hromozoma u navedenim populacijama koje nose alel od interesa, što znači da je procenat pacijenata koji nose kopiju alela na barem jednom od njihova dva hromozoma (tj. „učestalost nosača“) skoro dva puta veći od učestalosti alela. Stoga je procenat pacijenata koji bi mogli biti u riziku skoro dva puta veći od učestalosti alela.

Prisustvo HLA-A*3101 alela može povećati rizik od kožnih reakcija (uglavnom manje ozbiljnih) izazvanih karbamazepinom od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među osobama sjevernoevropskog porijekla, dok njegovo odsustvo može smanjiti rizik od 5,0% do 3,8%.

Prisustvo HLA-A*3101 alela može povećati rizik od kutanih reakcija indukovanih karbamazepinom (uglavnom manje ozbiljnih) od 5,0% u opštim populacionim grupama do 26,0% među ispitanicima evropskog porijekla, dok odsustvo istog može smanjiti rizik sa 5,0% do 3,8%.

Testiranje na prisustvo HLA-A*3101 alela treba razmotriti kod pacijenata čiji preci pripadaju genetički rizičnim populacijama (na primjer, pacijenti iz japanskih i bjelačkih populacijâ, pacijenti koji pripadaju urođeničkim populacijama Amerika, hispanskim populacijama, stanovnicima Južne Indije i pojedincima arapskog porijekla), prije početka liječenja lijekom Carbamazepine Remedica Retard (ukoliko se izvodi testiranje na prisustvo HLA-A*3101 alela, preporučuje se „HLA-A*3101 genotipizacija visoke rezolucije“). Test je pozitivan ukoliko su detektovani jedan ili oba alela i negativan ukoliko nijedan HLA-A*3101 alel nije detektovan).

Upotrebu lijeka Carbamazepine Remedica Retard bi trebalo izbjegavati kod pacijenata za koje se utvrdi da su pozitivni na HLA-A*3101, osim ukoliko prednosti jasno nadvladavaju rizike. Skrining se generalno ne preporučuje trenutnim korisnicima lijeka Carbamazepine Remedica Retard, s obzirom da je rizik od SJS/TEN/AGEP, DRESS i makopapularnog osipa u velikoj mjeri vezan za prvih nekoliko mjeseci liječenja, bez obzira na status HLA-A*3101.

Ograničenja genetičkog skrininga

Rezultati genetičkog skrininga nikada ne smiju biti zamjena za prikladno kliničko praćenje i liječenje pacijenta. Mnogi pacijenti azijskog porijekla koji su pozitivni na HLA-B*1502 i liječeni lijekom Carbamazepine Remedica Retard neće razviti SJS/TEN i pacijenti negativni na HLA-B*1502 bilo kog etničkog porijekla i dalje mogu razviti SJS/TEN. Slično tome, mnogi pacijenti pozitivni na HLA-A*3101 i liječeni lijekom Carbamazepine Remedica Retard neće razviti SJS, TEN, DRESS, AGEP ili makopapularni osip, a pacijenti negativni na HLA-A*3101 bilo kog etničkog porijekla i dalje mogu razviti ove ozbiljne kutane neželjene reakcije. Uloga drugih mogućih faktora u razvoju i umiranju od ovih ozbiljnih kutanih neželjenih reakcija poput doze AED, usklađenosti, lijekova koji se uporedo uzimaju, komorbiditeta i nivoa dermatološkog praćenja nisu proučavani.

Ostale dermatološke reakcije

Blaže kožne reakcije, npr. makularni ili makulopapularni egzantem, također se mogu javiti i uglavnom su prolazne i nisu opasne. Obično nestanu u roku od nekoliko dana ili sedmica, bilo tokom produženog toka liječenja ili nakon smanjenja doze. Međutim, s obzirom na to da može biti teško razlikovati rane znakove ozbiljnijih kožnih reakcija od blagih prolaznih reakcija, pacijent treba biti pod pažljivim nadzorom i treba uzeti u obzir hitni prekid korištenja lijeka ukoliko se reakcija pogorša nastavkom upotrebe.

Utvrđeno je da je HLA-A3101* alel doveden u vezu sa manje ozbiljnim kutanim neželjenim reakcijama na karbamazepin i da se može predvidjeti rizik od ovih reakcija na karbamazepin, poput sindroma antikonvulzivne preosjetljivosti ili blagog osipa (makopapularna erupcija). Ipak, nije utvrđeno da alel HLA-B*1502 predviđa rizik od ovih gorepomenutih reakcija.

Preosjetljivost

Carbamazepine Remedica Retard može aktivirati reakcije preosjetljivosti, uključujući osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS), reaktivaciju HHV6 povezanu s DRESS, odgođeni multi-organski poremećaj preosjetljivosti s povišenom temperaturom, osip, vaskulitis, limfadenopatiju, pseudolimfom, artralgiiju, leukopeniju, eozinofiliju, hepato-splenomegaliju, abnormalnu funkciju jetre i sindrom nestajanja žučnog kanala (uništenje i nestanak intrahepatičkih žučnih kanala), koje se mogu javiti u različitim kombinacijama. I ostali organi mogu biti pogođeni (npr. pluća, bubrezi, pankreas, miokard, debelo crijevo) vidjeti odjeljak 4.8 Neželjena dejstva.

Utvrđeno je da je HLA-A*3101 alel doveden u vezu sa pojavom sindroma preosjetljivosti, uključujući makopapularni osip.

Pacijenti koji imaju reakcije preosjetljivosti na karbamazepin trebaju biti obaviješteni da 25-30 % ovakvih pacijenata mogu doživjeti reakcije preosjetljivosti s okskarbazepinom (Trileptal).

Unakrsna-preosjetljivost može se javiti između karbamazepina i antiepileptičnih lijekova (fenitoin, primidon i fenobarbital).

Uopšteno, ukoliko dođe do pojave simptoma koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti, potrebno je prekinuti korištenje lijeka Carbamazepine Remedica Retard.

Napadi

Carbamazepine Remedica Retard bi trebalo oprezno koristiti kod pacijenata sa mješovitim napadima, koji uključuju periode odsutnosti, bilo tipične ili atipične. Kod svih ovih stanja, Carbamazepine Remedica Retard može pogoršati napade. U slučaju pogoršanja napada, trebalo bi prekinuti primjenu lijeka Carbamazepine Remedica Retard.

Tokom prebacivanja sa oralne formulacije na čepiće može doći do porasta učestalosti napada.

Nagli prekid primjene lijeka Carbamazepine Remedica Retard može ubrzati pojavu napada.

Hepatička funkcija

Testove funkcije jetre bi takođe trebalo sprovesti prije početka liječenja i periodično nakon toga, naročito kod pacijenata sa istorijom bolesti jetre i kod starijih pacijenata. Lijek bi trebalo odmah prekinuti primjenjivati u slučajevima pogoršane disfunkcije jetre ili akutne bolesti jetre.

Neki testovi funkcije jetre kod pacijenata koji primaju karbamazepin mogu biti abnormalni, naročito gama-glutamil-transferaze. Do ovoga vjerovatno dolazi usljed indukcije jetrenih enzima. Indukcija enzima takođe može proizvesti mala povećanja alkalne fosfataze. Ova poboljšanja kapaciteta hepatičke metabolizacije nisu indikacija za prekid primjene karbamazepina.

Do ozbiljnih hepatičkih reakcija na karbamazepin dolazi veoma rijetko. Razvoj znakova i simptoma disfunkcije jetre ili aktivnog oboljenja jetre bi trebalo hitno procijeniti i odložiti liječenje lijekom Carbamazepine Remedica Retard dok se čeka ishod procjene.

Gastrointestinalna funkcija

Polietoksilirano ricinusovo ulje prisutno u ovoj formulaciji može prouzrokovati nervozan želudac i dijareju.

Renalna funkcija

Preporučuje se određivanje osnovne i periodične kompletne analize urina i određivanje uree u krvi (BUN).

Hiponatremija

Poznato je da se hiponatremija pojavljuje s karbamazepinom. Kod pacijenata s već postojećim poremećajima bubrega povezanim s niskom natrijem ili kod pacijenata liječenih istovremeno s medicinskim proizvodima koji snižavaju natrij (npr. diuretici, medicinski proizvodi povezani s neodgovarajućim lučenjem ADH), serumski nivoi natrija trebaju se mjeriti prije početka terapije karbamazepinom. Potom, serumski nivoi natrija trebaju biti mjereni nakon približno dvije sedmice, a zatim u mjesečnim intervalima u prva tri mjeseca tokom liječenja, ili u skladu s kliničkom potrebom. Ovi rizici mogu se posebno primijeniti na starije pacijente. Ukoliko se prati hiponatremija, ograničeni unos vode je važna protiv-mjera u slučaju kliničke indikacije.

Hipotireoza

Karbamazepin može smanjiti serumske koncentracije hormona štitnjače putem enzimske indukcije što zahtijeva povećanje doze tiroidne zamjenske terapije kod pacijenata s hipotireozom. Stoga, predlaže se praćenje funkcije štitne žlijezde kako bi se prilagodila doza tiroidne zamjenske terapije.

Antikolinergična dejstva

Carbamazepine Remedica Retard je pokazao blagu antikolinergičnu aktivnost; pacijenti s povećanim intraokularnim pritiskom i urinarnom retencijom trebaju se pažljivo pratiti tokom liječenja.

Psihijatrijska dejstva

Mogućnost aktivacije latentne psihoze i, kod starijih pacijenata, zbunjenost ili uznemirenost trebaju se imati u vidu naročito kada se primjenjuju veće doze lijeka Carbamazepine Remedica Retard.

Suicidalne ideje i ponašanja

Suicidalne ideje i ponašanja prijavljeni su kod pacijenata liječenih antiepileptičkim agensima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih istraživanja antiepileptičkih lijekova je takođe pokazala malo veći rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za karbamazepin. Pacijente bi stoga trebalo pratiti za znake suicidalnih ideja i ponašanja i trebalo bi razmotriti odgovarajuće liječenje. Pacijentima (i njegovateljima pacijenata) bi trebalo savjetovati da potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojave znaci suicidalnih ideja ili ponašanja.

Žene u reproduktivnom dobu

Karbamazepin može štetno djelovati na plod kada se primjenjuje za vrijeme trudnoće. Prenatalno izlaganje karbamazepinu može povećati rizik od ozbiljnih kongenitalnih malformacija i drugih neželjenih razvojnih ishoda (pogledati odjeljak 4.6).

Žene u reproduktivnom dobu ne bi trebale koristiti karbamazepin osim ako se procijeni da je korist veća od rizika nakon pažljivog razmatranja odgovarajućih alternativnih opcija liječenja.

Žene u reproduktivnom dobu bi trebalo u potpunosti informisati o potencijalnom riziku po fetus ukoliko uzmu karbamazepin za vrijeme trudnoće.

Prije započinjanja terapije karbamazepinom kod žena u reproduktivnom periodu, potrebno je uraditi testiranje na trudnoću.

Žene u reproduktivnom dobu bi za vrijeme liječenja karbamazepinom trebalo da koriste efikasnu kontracepciju i dvije nedjelje nakon završetka liječenja.

Zbog indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do neuspjelog terapijskog učinka hormonskih kontraceptivnih lijekova, stoga bi žene u reproduktivnom dobu trebalo posavjetovati da koriste druge efikasne metode kontracepcije (pogledati odjeljke 4.5 i 4.6).

Žene u reproduktivnom dobu bi trebalo savjetovati u pogledu odgovarajuće efikasne kontracepcije i potrebe da konsultuju svoje ljekare opšte prakse čim budu planirale trudnoću kako bi obezbijedile pravovremenu diskusiju o opcijama liječenja prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije (pogledati odjeljak 4.6).

Žene u reproduktivnom dobu bi trebalo savjetovati da konsultuju svog doktora istog trenutka ukoliko ostanu u drugom stanju ili misle da bi mogle biti u drugom stanju, a uzimaju karbamazepin.

Endokrinološka dejstva

Indukcija jetrenih enzima karbamazepinom može smanjiti aktivnost hormona sadržanih u kombinovanoj kontraceptivnoj piluli. Ovo se može klinički manifestovati u vidu iznenadnog krvarenja ili tačkastog krvarenja. Probajno krvarenje zabilježeno je kod žena koje su uzimale Carbamazepine Remedica Retard istovremeno s hormonalnim kontraceptivima. Na pouzdanost hormonalnih kontraceptiva može negativno utjecati Carbamazepine Remedica Retard, a žene generativne dobi trebaju se posavjetovati da razmotre upotrebu alternativnih vrsta kontracepcije dok uzimaju Carbamazepine Remedica Retard.

Praćenje nivoa u plazmi

Iako su korelacije između doza i plazmatskih nivoa karbamazepina, i između plazmatskih nivoa i kliničke efikasnosti ili tolerancije dosta slabe, praćenje plazmatskih nivoa može biti korisno u sljedećim uslovima: dramatično povećanje učestalosti/potvrde napada; tokom trudnoće; pri liječenju djece ili adolescenata; pri sumnjama na poremećaje apsorpcije; za potvrdu usklađenosti, pri sumnjama na toksičnost kada se koristi više od jednog lijeka (vidjeti 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Smanjenje doze i prekid primjene

Nagli prekid primjene lijeka Carbamazepine Remedica Retard može ubrzati napade, stoga bi primjenu karbamazepina trebalo postepeno prekidati tokom šestomjesečnog perioda. Ukoliko se liječenje lijekom Carbamazepine Remedica Retard mora naglo prekinuti, prelazak na drugi antiepileptički lijek bi, ukoliko je potrebno, trebalo sprovesti pod okriljem odgovarajućeg lijeka.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva napada kod novorođenčeta i/ili respiratorne depresije povezane sa majčinom upotrebom lijeka Carbamazepine Remedica Retard i istovremenom upotrebom drugih antikonvulzivnih lijekova. Nekoliko slučajeva povraćanja kod novorođenčeta, dijareje i/ili smanjene laktacije je takođe prijavljeno u vezi sa majčinom upotrebom lijeka Carbamazepine Remedica Retard. Ove reakcije mogu predstavljati sindrom neonatalne apstinencije.

Interakcije

Istovremena primjena inhibitora CYP3A4 ili inhibitora epoksid hidrolaze s karbamazepinom može izazvati neželjene reakcije (povećanje plazmatskih koncentracija karbamazepina ili karbamazepina-10,11 epoksida). Doza Carbamazepine Remedica Retard treba biti prilagođena u skladu s tim i/ili plazmatski nivoi trebaju biti praćeni.

Istovremena primjena CYP3A4 induktora s karbamazepinom može smanjiti plazmatske koncentracije karbamazepina i njegovo terapijsko dejstvo, dok prekid davanja CYP3A4 induktora može povećati plazmatske koncentracije karbamazepina. Možda bude potrebno prilagoditi dozu Carbamazepine Remedica Retarda.

Karbamazepin je potentan induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema faze I i faze II u jetri, te stoga može smanjiti plazmatske koncentracije istovremenih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 indukcijom njihovog metabolizma. Vidjeti odjeljak 4.5 Interakcije.

Ženski pacijenti generativne dobi trebaju biti upozoreni da istovremeno uzimanje Carbamazepine Remedica Retarda i hormonalnih kontraceptiva može tu vrstu kontracepcije učiniti nedjelotvornom (vidjeti odjeljke 4.5 Interakcije i 4.6 Trudnoća i dojenje). Alternativne ne-hormonske vrste kontracepcije preporučuju se za vrijeme uzimanja Carbamazepine Remedica Retarda.

Padovi

Liječenje lijekom Carbamazepine Remedica Retarda dovođeno je u vezu sa ataksijom, vrtoglavicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem zbunjenosti, sedacijom, koje mogu dovesti do padova i posljedično fraktura ili drugih povreda. Za pacijente sa oboljenjima, stanjima ili lijekovima koji bi mogli da pogoršaju ova desjta, potpuna procjena rizika od pada bi trebalo da bude povremeno razmotrena, u slučaju pacijenata koji se liječe lijekom Carbamazepine Remedica Retarda duži vremenski period.

Pomoćna sredstva

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, što znači da u suštini „ne sadrži natrijum“.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Citohrom P450 3A4 (CYP 3A4) je glavna enzimsko katalizirajuća formacija aktivnog metabolita karbamazepina 10, 11-epoksida. Istovremena primjena inhibitora CYP 3A4 može rezultirati povećanim plazmatskim koncentracijama karbamazepina, što može izazvati neželjene reakcije. Istovremena primjena CYP 3A4 induktora može povećati brzinu metabolizma karbamazepina, što vodi do mogućeg smanjenja serumskog nivoa karbamazepina i terapijskog dejstva.

Slično tome, prekid davanja CYP3A4 induktora može smanjiti brzinu metabolizma karbamazepina, što vodi do povećanja plazmatskih nivoa karbamazepina.

Karbamazepin je potentan induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema faze I i faze II u jetri, te stoga može smanjiti plazmatske koncentracije istovremenih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 indukcijom njihovog metabolizma.

Ljudska mikrosomalna epoksid hidrolaza identificirana je kao enzim odgovoran za stvaranje 10,11-transdiol derivata iz karbamazepin-10,11 epoksida. Istovremena primjena inhibitora ljudske mikrosomalne epoksid hidrolaze može rezultirati povećanjem plazmatskih koncentracija karbamazepin-10,11 epoksida.

Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijom

Upotreba Carbamazepine Remedica Retard je kontraindicirana u kombinaciji s inhibitorima monoaminooksidaze (MAOIs); prije primjene Carbamazepine Remedica Retard, MAOI treba biti prekinut najmanje 2 sedmice, ili duže ukoliko to dopušta klinička situacija (vidjeti odjeljak 4.3).

Sredstva koja mogu povećati plazmatske nivoe karbamazepina:

S obzirom na to da povećani plazmatski nivoe karbamazepina mogu rezultirati neželjenim reakcijama (npr. vrtoglavica, pospanost, ataksija, diplopija), doza lijeka Carbamazepine Remedica Retard treba biti prilagođena u skladu s tim i/ili plazmatski nivoe praćeni kada se koristi istovremeno sa supstancama opisanim ispod:

Analgetici, protiv-upalni lijekovi: dekstropoksifen, ibuprofen

Androgeni: danazol.

Antibiotici: makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, troleandomicin, josamicin, klaritromicin), ciprofloksacin.

Antidepresivi: moguće dezipramin, fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon, paroksetin, trazodon, viloksazin.

Antiepileptici: stiripentol, vigabatrin.

Antifungalni: azoli (npr. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Alternativni antikoluzivi mogu biti preporučeni kod pacijenata koji se liječe vorikonazolom ili itraconazolom.

Antihistamini: loratadin, terfenadin.

Antipsihotici: olanzapin.

Antituberkulotici: izoniazid.

Antiviroci: inhibitori proteaze za liječenje HIV-a (npr. ritonavir).

Inhibitori karboanhidraze: acetazolamid.

Kardiovaskularni lijekovi: diltiazem, verapamil.

Gastrointestinalni lijekovi: moguće cimetidin, omeprazol.

Mišićni relaksansi: oksibutin, dantrolen.

Inhibitori agregacije krvnih pločica: tiklopidin

Ostale interakcije: sok od grejfruta, nikotinamid (samo u velikoj dozi).

Sredstva koja mogu povećati plazmatske nivoe aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida:

S obzirom na to da povećani plazmatski nivoe karbamazepin-10,11-epoksida mogu rezultirati neželjenim reakcijama (npr. vrtoglavica, pospanost, ataksija, diplopija), doza lijeka Carbamazepine Remedica Retard treba biti prilagođena u skladu s tim i/ili plazmatski nivoe praćeni kada se koristi istovremeno sa supstancama opisanim ispod:

Loksapin, kvetiapin, primidon, progabid, valproična kiselina, valnoktamid, valpromid i brivaracetam.

Sredstva koja mogu smanjiti plazmatske nivoe karbamazepina:

Doza Carbamazepine Remedica Retarda možda bude morala biti prilagođena kada se koristi istovremeno sa supstancama opisanim ispod:

Antiepileptici: felbamat, metuksimid, okskarbazepin, fenobarbital, fenuksimid, fenitoin (kako bi se izbjeglo trovanje fenitoinom i sub-terapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se prilagoditi

plazmatsku koncentraciju fenitoina na 13 mikrograma /mL prije dodavanja karbamazepina liječenju) i fosfenitoin, primidon, i, iako su podaci djelomično kontradiktorni, moguće i klonazepam.

Antineoplastici: cisplatin ili doksorubicin.

Antimalarici: meflokin, može antagonizovati antikonvulzivni efekat karbamazepina.

Antituberkulotici: rifampicin.

Bronhodilatatori ili lijekovi protiv astme: teofilin, aminofilin.

Dermatološki lijekovi: prijavljeno je da izotretinoin mijenja biološku dostupnost i/ili rastvorljivost karbamazepina i karbamazepin-10,11-epoksida. Trebalo bi pratiti nivoe karbamazepina.

Ostale interakcije: biljni pripravci koji sadrže kantaron (Hypericum perforatum).

Dejstva ▲ Carbamazepine Remedica Retarda na plazmatske nivoe pratećih sredstava:

Koncentracije karbamazepina u plazmi ili punoj krvi mogu biti smanjene istovremenom upotrebom biljnog preparata kantariona (Hypericum perforatum). Do ovoga dolazi zbog indukcije enzima iz kantariona koji metabolišu lijek. Biljne preparate koji sadrže kantaron stoga ne bi trebalo kombinovati sa lijekom Carbamazepine Remedica Retard. Indukujući efekat može potrajati najmanje dvije nedjelje nakon prekida liječenja kantaronom. Ukoliko pacijent već uzima kantaron, provjerite nivoe karbamazepina u krvi i prekinite primjenu kantariona. Nivoi karbamazepina se mogu povećati po prekidu primjene kantariona. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Karbamazepin može smanjiti plazmatski nivo, umanjiti li čak zaustaviti aktivnost određenih lijekova. Doze sljedećih lijekova možda bude potrebno prilagoditi kliničkom zahtjevu:

Analgetici, protiv-upalna sredstva: buprenorfin, metadon, paracetamol (dugotrajno uzimanje karbamazepina i paracetamola (acetaminofena) može biti povezano s hepatotoksičnosti), fenazon (antipirin), tramadol.

Antibiotici: doksiciklin, rifabutin.

Antikoagulansi: oralni antikoagulansi (npr. varfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban).

Antidepresivi: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, triciklički antidepresivi (npr. imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin).

Antiemetici: aprepitant

Antiepileptici: klobazam, klonazepam, etosuksimid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramid, valproična kiselina, zonisamid. Kako bi se izbjeglo trovanje fenitoinom i sub-terapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se prilagoditi plazmatsku koncentraciju fenitoina na 13 mikrograma /mL prije dodavanja karbamazepina liječenju. Rijetki su izvještaji o povećanju plazmatskih nivoe mefenitoina.

Antifungali: itrakonazol, vorikonazol. Alternativni antikonvulzivi mogu biti preporučeni kod pacijenata koji se liječe vorikonazolom ili itrakonazolom.

Antihelmintici: prazikvantel, albendazol.

Antineoplastici: imatinib, ciklofosamid, lapatinib, temsirolimus.

Antipsihotici: klozapin, haloperidol i bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

Antivrotici: inhibitori proteaze za liječenje HIV-a (npr. indinavir, ritonavir, sakvinavir).

Anksiolitici: alprazolam, midazolam.

Bronhodilatatori ili lijekovi protiv astme: teofilin.

Kontraceptivi: hormonalni kontraceptivi (potrebno je razmotriti alternativne kontraceptivne metode).

Kardiovaskularni lijekovi: digoksin, blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinska grupa) npr. felodipin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin.

Kortikosteroidi: kortikosteroidi (npr. prednizolon, deksametazon).

Lijekovi koji se koriste za erektilnu disfunkciju: tadalafil.

Imunosupresivi: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Sredstva za štitnu žlijezdu: levotiroksin.

Ostale interakcije s lijekovima: proizvodi koji sadrže estrogene i/ili progesterone (gestronon, tribolon, toremifen).

Prijavljeno je da karbamazepin i povećava i snižava nivoe fenitoina u plazmi, a u rijetkim slučajevima prijavljen je i porast nivoe mefenitoina.

Kombinacije koje zahtijevaju posebnu pažnju:

Istovremena primjena karbamazepina i paracetamola može smanjiti biološku dostupnost paracetamola / acetaminofena.

Evidentirano je da istovremena upotreba karbamazepina i levetiracetama povećava trovanje izazvano karbamazepinom.

Evidentirano je da istovremena upotreba karbamazepina i izoniazida povećava hepatotoksičnost izazvanu izoniazidom.

Kombinovana primjena karbamazepina i litijuma ili metoklopramida, sa jedne strane i karbamazepina i neuroleptika (haloperidol, tioridazin) sa druge, može dovesti do pojačanih neuroloških neželjenih reakcija (pri čemu je posljednja kombinacija čak i u prisustvu „terapijskih nivoa plazme“).

Istovremeno liječenje lijekom Carbamazepine Remedica Retard i nekim diureticima (hidrohlorotiazid, furosemid) može dovesti dosimptomatične hiponatremije.

Karbamazepin se može suprotstaviti djelovanju nedepolarizirajućih relaksansima mišića (npr. pancuronium). Njihova doza treba biti povećana i pacijenti pažljivo praćeni zbog bržeg oporavka od neuromišićne blokade nego što je očekivano.

Karbamazepin, kao ostali psihoaktivni lijekovi, može smanjiti toleranciju alkohola. Stoga se preporučuje da se pacijent suzdržava od alkohola.

Istovremena upotreba karbamazepina sa direktno-djelujućim oralnim antikoagulantima (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i endoksaban) može dovesti do smanjenih koncentracija direktno-djelujućih antikoagulanasa u plazmi, koja nosi rizik od tromboze.

Stoga, ukoliko je potrebna istovremena primjena, preporučuje se praćenje za znake i simptome tromboze.

Ometanje serološkog testiranja

Karbamazepin može rezultirati lažnim pozitivnim koncentracijama perfenazina u HPLC analizi zbog ometanja.

Karbamazepin i 10,11-epoksid metabolit mogu rezultirati lažnim pozitivnim koncentracijama tricikličnih antidepresiva u metodi fluorescentne polarizacije imunoloških ispitivanja.

4.6 Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Opšti rizici povezani sa antiepileptičkim lijekovima

Svim ženama u reproduktivnom dobu koje uzimaju antiepileptike trebalo bi dati specijalistički medicinski savjet koji se odnosi na potencijalne rizike po fetus uzrokovane i napadima i liječenjem antiepilepticima, a naročito ženama koje planiraju trudnoću i u drugom su stanju.

Kod trudnica koje se liječe od epilepsije, iznenadni prekid primjene liječenja antiepileptičkim lijekom (AEDom) bi trebalo izbjegavati jer ovo može dovesti do napada koji mogu imati ozbiljne posljedice po ženu i nerođeno dijete.

Monoterapija se preporučuje kod liječenja epilepsije u trudnoći kada god je to moguće jer se liječenje sa više AEDa može dovesti u vezu sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija od monoterapije, u zavisnosti od povezanih AEDa.

Rizik koji se povezuje sa karbamazepinom

Carbamazepine Remedica Retard prolazi preko placente kod ljudi. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od kongenitalnih malformacija i drugih neželjenih razvojnih ishoda. Kod ljudi izloženost karbamazepinu tokom trudnoće je povezana sa učestalošću velikih malformacija 2 do 3 puta većoj nego u opštoj populaciji koja ima učestalost 2-3%. Malformacije kao što su defekti neuralne cijevi (spina bifida), kraniofacijalni defekti kao što je rascjep usne/nepca, kardiovaskularne deformacije, hipospadije i hipoplazije prstiju i druge anomalije koje obuhvataju različite tjelesne sisteme, su prijavljeni kod potomaka žena koje su koristile karbamazepin tokom trudnoće. Preporučuje se specijalizovani antenatalni nadzor za ove malformacije. Neurorazvojni poremećaji su prijavljeni kod djece rođene od žena sa epilepsijom koje su koristile samo karbamazepin ili u kombinaciji sa drugim AEDs tokom trudnoće. Studije vezane za rizik neurorazvojnih poremećaja kod djece izložene karbamazepinu tokom trudnoće su kontradiktorne i rizik ne može biti isključen.

Karbamazepin ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće osim ako se procijeni da je korist veća od rizika nakon pažljivog razmatranja odgovarajućih alternativnih opcija liječenja. Žene u reproduktivnom dobu

bi trebalo u potpunosti informisati o potencijalnom riziku po fetus ukoliko uzmu karbamazepin za vrijeme trudnoće.

Dokazi sugerišu da rizik od deformacija nakon izlaganja karbamazepinu može zavistiti od doze. Ako se zasniva na pažljivoj procjeni rizika i koristi, nijedna alternativna opcija liječenja nije prikladna, liječenje karbamazepinom se nastavlja, monoterapija i najniža efikasna doza karbamazepina, a preporučuje se praćenje plazmatskih nivoa. Plazmatska koncentracija mogla bi se održavati u donjem dijelu terapijskog raspona od 4 do 12 mikrograma/mL pod uslovom da se održava kontrola napada.

Prijavljeno je da neki antiepileptički lijekovi kao što je karbamazepin snižavaju nivoe folata u serumu. Ovaj manjak može doprinijeti povećanoj incidenci defekata po rođenju kod potomaka liječenih žena koje boluju od epilepsije. Preporučuje se suplementacija folnom kiselinom prije i tokom trudnoće. Da bi se spriječili poremećaji krvarenja kod potomaka, takođe se preporučuje primjena vitamina K kod majki tokom posljednjih nedjelja trudnoće, kao i novorođenčetu.

Ako žena planira da zatrudni, potrebno je uložiti sve napore da se prebaci na odgovarajući alternativni tretman začeca i prije nego što se kontracepcija prekine. Ako žena zatrudni dok je na terapiji karbamazepinom, trebala bi biti upućena specijalisti da ponovo procijeni liječenje karbamazepinom i razmotri alternativne mogućnosti liječenja.

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom dobu ne bi trebale koristiti karbamazepin osim ako se procijeni da je korist veća od rizika nakon pažljivog razmatranja odgovarajućih alternativnih opcija liječenja. Žene u reproduktivnom dobu bi trebalo u potpunosti informisati o potencijalnom riziku po fetus ukoliko uzmu karbamazepin za vrijeme trudnoće stoga je važno planiranje trudnoće. Prije započinjanja terapije karbamazepinom kod žena u reproduktivnom periodu, potrebno je uraditi testiranje na trudnoću.

Žene u reproduktivnom dobu bi za vrijeme liječenja karbamazepinom trebalo da koriste efikasnu kontracepciju i dvije nedjelje nakon završetka liječenja.

Zbog indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do neuspjelog terapijskog učinka hormonskih kontraceptivnih lijekova, stoga bi žene u reproduktivnom dobu trebalo posavjetovati da koriste druge efikasne metode kontracepcije (pogledati odjeljke 4.5). Treba koristiti najmanje jedan efikasan metod kontracepcije (kao što je intrauterino sredstvo) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući i metod barijere. Procjenjuju se individualne okolnosti u svakom slučaju, uključujući pacijentkinju u diskusiju pri izboru metode kontracepcije.

Kod novorođenčadi

Kako bi se spriječili poremećaji krvarenja kod potomstva, preporučuje se i davanje vitamina K₁, majci tokom posljednjih sedmica trudnoće, kao i novorođenčetu.

Evidentiran je mali broj slučajeva napada kod novorođenčeta i/ili respiratorne depresije koji se dovode u vezu s istovremenom upotrebom Carbamazepine Remedica Retard i drugih antiepileptika od strane majke. Mali broj slučajeva povraćanja, dijareje i/ili smanjenog apetita novorođenčadi također je evidentiran u vezi s upotrebom Carbamazepine Remedica Retart od strane majke. Ove reakcije mogu predstavljati sindrom prekida lijeka kod novorođenčeta.

Dojenje

Iako se karbamazepin izlučuje u majčino mlijeko u koncentraciji od 25-60% nivoa u plazmi, vjeruje se da ovo ne predstavlja značajnu opasnost po novorođenče, za koje je vjerovatno da će primiti najviše 10% terapijske doze karbamazepina za novorođenče sa epilepsijom. Koristi dojenja trebaju se uporediti s i najmanjom mogućnosti neželjenih dejstava kod djeteta. Majke koje uzimaju Carbamazepine Remedica Retard mogu dobiti svoju djecu, pod uslovom da se dijete prati zbog mogućih neželjenih reakcija (npr. prekomjerna pospanost, alergijska kožna reakcija).

Postoje određeni izvještaji o holestatskom hepatitisu kod novorođenčadi izloženoj karbamazepinu u prenatalnom periodu i/ili tokom dojenja.

Stoga djeca koje doje majke koje se liječe karbamazepinom trebaju se pažljivo pratiti zbog neželjenih hepatobilijarnih dejstava.

Plodnost

Veoma su rijetki izvještaji o oslabljenoj plodnosti kod muškaraca i/ili abnormalnoj spermatogenezi (pogledati odjeljak 4.8 neželjene reakcije).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama

▲ - Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabranjeno upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama).

Pacijentova sposobnost reagiranja može biti oslabljena zbog medicinskog stanja koje može rezultirati napadima i reakcijama kao što su vrtoglavica, pospanost, ataksija, diplopija, oslabljeno prilagođavanje i zamagljen vid koje su evidentirane s Carbamazepine Remedica Retard, posebno na početku liječenja ili u vezi s prilagodbama doze. Pacijenti stoga trebaju biti veoma oprezni kada upravljaju vozilima ili mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak profila neškodljivosti

Posebno na početku liječenja Carbamazepine Remedica Retard, ili ukoliko je početna doza previsoka, ili pri liječenju starijih pacijenata, određene vrste neželjenih reakcija javljaju se veoma često ili često, npr. CNS neželjene reakcije (vrtoglavica, glavobolja, ataksija, pospanost, zamor, diplopija); gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje), kao i alergijske kožne reakcije.

Neželjene reakcije povezane s dozom obično se smanjuju u roku od nekoliko dana, bilo spontano ili nakon prelaznog smanjenja doze. Pojava CNS neželjenih reakcija može biti manifestacija relativnog predoziranja ili značajne fluktuacije u plazmatskim nivoima. U takvim slučajevima savjetuje se pratiti plazmatske nivoe i podijeliti dnevnu dozu na manje (tj. 3-4) frakcije doze.

Bilo je izvještaja o smanjenoj mineralnoj gustini kostiju, osteopeniji, osteoporozu i prelomima kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji sa lijekom Carbamazepine Remedica Retard. Mehanizam kojim ovaj lijek utiče na metabolizam kostiju nije identifikovan.

Tabelarni sažetak neželjenih reakcija na lijek prikupljenih tokom kliničkih ispitivanja i iz spontaniz izvještaja

Neželjene reakcije na lijek iz kliničkih ispitivanja navedene su prema MedDRA klasi organskih sistema. Unutar svake klase organskih sistema, neželjene reakcije na lijek rangirane su prema učestalosti, pri čemu su najučestalije reakcije navedene prve. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije na lijek predstavljene su redoslijedom opadajuće ozbiljnosti. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lijek zasniva se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); veoma rijetko ($< 1/10,000$).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Veoma često:</i>	leukopenija.
<i>Često:</i>	trombocitopenija, eozinofilija.
<i>Rijetko:</i>	leukocitoza, limfadenopatija,
<i>Veoma rijetko:</i>	agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, čista aplazija crvenih krvnih ćelija, anemija, megaloblastična anemija, retikulocitoza, hemolitička anemija
Poremećaji imunog sistema	
<i>Rijetko:</i>	produženi poremećaj preosjetljivosti više organa (tip serumske bolesti) s povišenom temperaturom, osipima, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudo limfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepato-splenomegalijom, abnormalnim funkcijama jetre i sindromom nestajanja žučnog kanala (uništenje i nestanak intrahepatičkih žučnih kanala) koji se javljaju u različitim kombinacijama. I ostali organi mogu biti pogođeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, pankreas, miokard, debelo crijevo). Liječenje mora odmah biti prekinuto ukoliko dođe do takve reakcije preosjetljivosti.
<i>Veoma rijetko:</i>	anafilaktička reakcija, angioedem, hipogamaglobulinemija.
Endokrini poremećaji	
<i>Često:</i>	Edem, zadržavanje tečnosti, povećanje težine, hiponatremija i

	zmanjena osmolarnost krvi zbog djelovanja sličnog antidiuretskom hormonu (ADH), što u rijetkim slučajevima dovodi do trovanja vodom praćenog letargijom, povraćanjem, glavoboljom, stanjem konfuzije, neurološkim poremećajima.
<i>Veoma rijetko:</i>	galaktoreja, ginekomastija,
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
<i>Rijetko:</i>	nedostatak folata, smanjen apetit.
<i>Veoma rijetko:</i>	akutna porfirija (akutna povremena porfirija i porfirija variegata), ne-akutna porfirija (porfirija cutanea tarda).
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
<i>Rijetko:</i>	halucinacije (vizuelne i auditorne), depresija, agresija, agitacija, nemir, stanje konfuzije,
<i>Veoma rijetko:</i>	aktivacija psihoze.
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
<i>Veoma često:</i>	ataksija, vrtoglavica, pospanost,
<i>Često:</i>	diplopija, glavobolja,
<i>Manje često:</i>	abnormalni nekontrolirani pokreti (npr. tremor, asteriksis, distonija, tikovi), nistagmus.
<i>Rijetko:</i>	diskinezija, poremećaj pokreta oka, poremećaji govora (npr. disartrija ili nerazgovjetan govor), horeoatetoza, neuropatija periferna, parestezija, i pareza,
<i>Veoma rijetko:</i>	neuroleptički maligni sindrom, aseptički meningitis sa mioklonusom i perifernom eozinofilijom, disgeuzija.,
<i>Očni poremećaji</i>	
<i>Često:</i>	poremećaji prilagođavanja (npr. zamagljen vid)
<i>Veoma rijetko:</i>	zamućenja leća, konjunktivitis,
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
<i>Veoma rijetko:</i>	poremećaji sluha, npr. tinitus, hiperakuzija, hipoakuzija, promjena u percepciji visine zvuka.
<i>Srčani poremećaji</i>	
<i>Rijetko:</i>	poremećaji srčane provodljivosti,
<i>Veoma rijetko:</i>	aritmija, atrioventrikularni blok sa sinkopom, bradikardija, kongestivno zatajenje srca, pogoršanje bolesti koronarne arterije
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
<i>Rijetko:</i>	hipertenzija ili hipotenzija.
<i>Veoma rijetko:</i>	cirkulacijski kolaps, embolija (npr. plućna embolija), tromboflebitis.
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
<i>Veoma rijetko:</i>	plućna preosjetljivost koju karakteriziraju npr. visoka temperatura, dispneja, pneumonitis ili upala pluća.
<i>Gastro-intestinalni poremećaji</i>	
<i>Veoma često:</i>	povraćanje, mučnina.
<i>Često:</i>	suhoća usta, sa supozitorijima može se javiti rektalna iritacija.
<i>Manje često:</i>	dijareja, zatvor.
<i>Rijetko:</i>	bol u stomaku.
<i>Veoma rijetko:</i>	Pankreatitis, glositis, stomatitis.
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	

<i>Rijetko:</i>	hepatitis holestatskog, parenhimskog (hepatocelularnog) ili kombiniranog tipa, sindrom nestajanja žučnog kanala, žutica.
<i>Veoma rijetko:</i>	zatajenje jetre, granulomatozno oboljenje jetre,
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
<i>Veoma često:</i>	urtikarija, koja može biti teški alergijski dermatitis,
<i>Manje često:</i>	eksfolijativni dermatitis,
<i>Rijetko:</i>	sistemske eritemski lupus, pruritus.
<i>Veoma rijetko:</i>	Ozbiljne kutane neželjene reakcije (SCARs) npr. Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pogledati odjeljak 4.4), reakcija fotoosjetljivosti, erythema multiforme, erythema nodosum, poremećaj pigmentacije, purpura, akne, hiperhidroza, alopecija, hirzutizam,
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema, veznog tkiva i kostiju</i>	
<i>Rijetko:</i>	mišićna slabost.
<i>Veoma rijetko:</i>	poremećaji metabolizma kostiju (smanjenje kalcija u plazmi i 25-hidroksiholekalciferola) koji dovode do osteomalacije/osteoporoze, artralgijske, mijalgije, grčeva u mišićima.
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog kanala</i>	
<i>Veoma rijetko:</i>	tubulointersticijski nefritis, zatajenje bubrega, slabljenje bubrega (npr. albuminurija, hematurija, oligurija i urea u krvi/ azotemija), zadržavanje urina, učestalo mokrenje,
<i>Reproduktivni sistem</i>	
<i>Veoma rijetko:</i>	seksualni poremećaji/erektilna disfunkcija, abnormalna spermatogeneza (sa smanjenim brojem i/ili pokretljivosti spermija),
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
<i>Veoma često:</i>	zamor
<i>Ispitivanja</i>	
<i>Veoma često:</i>	povećana gama glutamil transferaza (zbog indukcije enzima jetre), obično nije od kliničke važnosti.
<i>Često:</i>	povećana alkalna fosfataza u krvi.
<i>Manje često:</i>	povećane transaminaze.
<i>Veoma rijetko:</i>	povišen intraokularni pritisak, povećan holesterol u krvi, povećan lipoprotein velike gustine, povišeni trigliceridi u krvi. Ispitivanje funkcije štitne žlijezde abnormalno: smanjen L-tiroksin (slobodni tiroksin, tiroksin, tri-jodotironin) i povišen hormon stimulacije štitne žlijezde u krvi, obično bez kliničkih manifestacija, povišen prolaktin u krvi,
<i>Povreda, trovanje i proceduralne komplikacije</i>	
<i>Nepoznati</i>	Pad (doveden u vezu sa ataksijom indukovanom liječenjem karbamazepinom, vrtoglavica, somnolencija, hipotenzija, stanje zbunjenosti, sedacija)

* U nekim azijskim zemljama evidentirano i kao rijetko. Vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza za upotrebu.

Dodatna neželjena dejstva na lijek (učestalost nije poznata)

Sljedeće neželjene reakcije na lijek izvedene su iz iskustava nakon puštanja u promet Carbamazepine Remedica Retard putem spontanijh prijava slučajeva i slučajeva iz literature. Zbog toga što su te reakcije prijavljene dobrovoljno iz populacije neutvrđene veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost, te su stoga kategorizirane u Nije poznato. Neželjene reakcije na lijek navedene su prema MedDRA klasama organskih sistema, te prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Reaktivacija infekcije humanim herpesvirusom 6.

Poremećaji krvi i limfatičkog sistema

Propadanje koštane srži.

Poremećaji imunog sistema

Osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima nastao usljed upotrebe lijeka (DRESS).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Hiperamonemija.

Poremećaji nervnog sistema

Sedacija, oštećeno pamćenje.

Gastrointestinalni poremećaji

Kolitis

Poremećaji kože i subkutanog tkiva

Akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP), lihenoidna keratoza, onihomadeza.

Poremećaji mišićnoskeletnog i vezivnog tkiva

Fraktura.

Analize

Smanjena gustina kostiju.

Sve je više dokaza o povezanosti genetskih markera i pojave kožnih ADR (*neželjenih reakcija na lijek*) kao što su SJS, TEN, DRESS, AGEP i makulopapularni osip. Kod japanskih i evropskih pacijenata, evidentirano je da su ove pojave povezane s upotrebom karbamazepina i prisustvom HLA-A*3101 alela. Pokazalo se da je još jedan marker, HLA-B*1502, snažno povezan sa SJS i TEN među osobama Han kineskog, tajlandskog i drugog azijskog porijekla (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4 za više informacija).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Znakovi i simptomi predoziranja obuhvataju centralni nervni, kardiovaskularni, respiratorni sistem i neželjene reakcije na lijek navedene u odjeljku 4.8.

Centralni nervni sistem:

CNS depresija; dezorijentiranost, smanjen nivo svjesnosti, pospanost, agitacija, halucinacije, koma; zamagljen vid, nerazgovijetan govor, disartrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, prvobitno hiperrefleksija, kasnije hiporefleksija; konvulzije, psihomotorni poremećaji, mioklonus, hipotermija, midrijaza.

Respiratorni sistem:

Respiratorna depresija, plućni edem.

Kardiovaskularni sistem:

Tahikardija, hipotenzija i povremeno hipertenzija, poremećaj provodljivosti s proširenjem QRS kompleksa; sinkopa povezana sa srčanim zastojem.

Gastro-intestinalni sistem:

Povraćanje, odgođeno pražnjenje želuca, smanjena pokretljivost crijeva.

Mišićno-koštani sistem:

Zabilježeni su slučajevi u kojima je prijavljena rabdomioliza povezana s trovanjem karbamazepinom.

Funkcija bubrega:

Zadržavanje urina, oligurija ili anurija; zadržavanje tečnosti, trovanje vodom zbog dejstva karbamazepina sličnog ADH.

Laboratorijski nalazi:

Hiponatremija, moguća metabolička acidoza, moguća hiperglikemija, povećana kreatin fosfokinaza mišića.

Liječenje

Nema određenog lijeka.

Upravljanje treba biti vođeno kliničkim stanjem pacijenta; prijem u bolnicu. Mjerenje plazmatskog nivoa kako bi se potvrdilo trovanje karbamazepinom i utvrdila razmjera predoziranja.

Pražnjenje stomaka, ispiranje želuca i davanje aktivnog uglja. Kašnjenje pražnjenja stomaka može rezultirati produženom apsorpcijom što može dovesti do relapsa tokom oporavka od trovanja. Dodatna medicinska njega u jedinici intenzivne njege s praćenjem rada srca i pažljivim ispravljanjem neravnoteže elektrolita.

Posebne preporuke:

Preporučena je hemoperfuzija ugljem.

Hemodijaliza je djelotvoran način liječenja predoziranja karbamazepinom.

Treba očekivati relaps i pogoršanje simptoma 2. i 3. dana nakon predoziranja zbog produžene apsorpcije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa, ATC:

Terapijska klasa: karbamazepin je derivat dibenzapina sa antiepileptičnim, neutroprnim i psihotropnim svojstvima (ATC šifra: N03AF01).

Kao antiepileptično sredstvo, njegov spektar djelovanja obuhvata: djelomične napade (jednostavne i složene) sa i bez sekundarne generalizacije; generalizirani toničko-klonički napadi, kao i kombinacije ovih vrsta napada.

Mehanizam djelovanja karbamazepina, aktivne tvari Carbamazepine Remedica Retard, samo je dijelom razjašnjen.

Karbamazepin stabilizira hiperekscitirane nervne membrane, inhibira ponavljanje pražnjenja neurona, i smanjuje sinaptičku propagaciju ekscitatornih impulsa. Moguće je da je sprečavanje ponavljanja okidanja akcijskih potencijala koji zavise od natrija u depolariziranim neuronima putem blokade kanala natrija na način koji zavisi od frekvencije i voltaže njegov glavni mehanizam djelovanja.

Budući da je moguće da su smanjenje otpuštanja glutamata i stabilizacija membrana neurona odgovorni za antiepileptička djelovanja, djelovanje na smanjenje prometa dopamina i noradrenalina moglo bi biti odgovorno za antimanična svojstva karbamazepina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Karbamazepin se gotovo sasvim apsorbira, ali brzina apsorpcije iz tableta je mala i može se razlikovati između različitih formulacija i između pacijenata. Maksimalne koncentracije aktivne tvari u plazmi postižu se u roku od 24 sata od primjene jedne doze tableta karbamazepin retard.

Kada se Carbamazepine Remedica Retard primjenjuju pojedinačno i kontinuirano, donose 25 % niže najviše vrijednosti koncentracije aktivne supstance u plazmi od konvencionalnih tableta. Tablete sa produženim oslobađanjem obezbjeđuju statistički značajan smanjen indeks fluktuacije, ali ne značajano smanjen C_{min} u stanju mirovanja. Fluktuacija koncentracija u plazmi sa režimom doziranja od dva puta dnevno je niska.

Formulacije s produženim oslobađanjem pokazuju za oko 15% nižu bioraspoloživost nego standardni pripravci.

Pokazalo se da se bioraspoloživost karbamazepina u različitim formulacijama kreće između 85-100%.

Različiti preparati karbamazepina mogu se razlikovati u biološkoj dostupnosti; da bi se izbjegao smanjeni efekat ili rizik od iznenadnih napada ili prekomjernih neželjenih reakcija, može biti mudro izbjeći promjenu oblika.

Unos hrane nema značajnog utjecaja na brzinu i obim apsorpcije, bez obzira na oblik doze Carbamazepine Remedica Retard.

Stabilne plazmatske koncentracije karbamazepina postižu se u roku od oko 1-2 sedmice, u zavisnosti individualno od auto-indukcije karbamazepina i hetero-indukcije drugim lijekovima koji induciraju enzime, kao i od statusa prije liječenja, doze i trajanja liječenja.

Koncentracije karbamazepina u plazmi u stanju mirovanja koje se smatraju „terapijskim opsegom“ značajno se razlikuju među pojedincima. Za većinu pacijenata prijavljeno je da opseg između 4 do 12 mikrograma/ml odgovara 17 do 50 mikromola po litru.

Koncentracija karbamazepin 10-11-epoksida (farmakološki aktivnog metabolita):
oko 30 % nivoa karbamazepina

Distribucija

Karbamazepin je vezan za serumske proteine u omjeru od 70-80%. Koncentracija nepromijenjene tvari u cerebrospinalnoj tečnosti i pljuvački odražava ne-proteinski vezani dio u plazmi (20-30%). Utvrđeno je da koncentracije u majčinom mlijeku iznose 25-60% od odgovarajućih plazmatskih nivoa.

Karbamazepin prolazi kroz placentarnu barijeru. Pod pretpostavkom potpune apsorpcije karbamazepina, evidentni volumen distribucije kreće se od 0,8 do 1,9 L/kg.

Biotransformacija / metabolizam

Karbamazepin se metabolizira u jetri, gdje je epoksidni put biotransformacije najvažniji, dajući 10, 11-transdiol derivat i njegov glukuronid kao glavne metabolite.

Citohrom P450 3A4 identificiran je kao glavni izoform odgovoran za nastanak karbamazepin 10, 11-epoksida iz karbamazepina. Ljudska mikrosomalna epoksid hidrolaza identificirana je kao enzim odgovoran za nastanak 10,11-transdiol derivata iz karbamazepin-10,11 epoksida. 9-Hidroksi-metil-10-karbamoil ackridan je sporedni metabolit koji je povezan s ovim putem. Nakon jedne oralne doze karbamazepina, oko 30% se javlja u urinu kao krajnji produkt epoksidnog puta.

Ostali važni putevi biotransformacije za karbamazepin vode ka različitim monohidroksiliranim spojevima, kao i ka N-glukuronidu karbamazepina kojeg proizvodi UGT2B7.

Eliminacija

Poluživot eliminacije nepromijenjenog karbamazepina u prosjeku iznosi oko 36 sati nakon jedne oralne doze, dok nakon ponovljene primjene u prosjeku iznosi samo 16-24 sata (auto-indukcija hepatičkog sistema monooksigenaze), u zavisnosti od trajanja liječenja. Kod pacijenata koji se

istovremeno liječe drugim lijekovima koji induciraju enzime (npr. fenitoin, fenobarbiton), utvrđene su prosječne vrijednosti poluživota od 9-10 sati.

Glavni poluživot eliminacije 10, 11-epoksid metabolita u plazmi je oko 6 sati nakon jedne oralne doze samog epoksida.

Nakon primjene jedne oralne doze od 400mg karbamazepina, 72% se izlučuje u urinu i 28% u stolici. U urinu, oko 2% doze ostaje nepromijenjeni lijek i oko 1% kao farmakološki aktivan 10, 11-epoksid metabolit.

Posebne populacione grupe

Djeca

Zahvaljujući unaprijeđenoj eliminaciji karbamazepina, djeci mogu biti potrebne veće doze karbamazepina (u mg/kg) nego odraslima kako bi se održale terapijske koncentracije.

Stariji pacijenti

Nema indikacija izmijenjene farmakokinetike karbamazepina kod starijih pacijenata u poređenju s mladim, ali disfunkcija jetre može uticati na njegov metabolizam.

Pacijenti sa oštećenjem jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega. Kod naprednog oboljenja jetre, metabolizam karbamazepina može biti oštećen.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Neklinički podaci pokazuju da nema posebne opasnosti po ljude na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti jedne i ponovljenih doza, lokalne tolerancije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Studije o reproduktivnoj toksičnosti kod životinja nisu bile dovoljne da se isključi teratogeno dejstvo karbamazepina kod ljudi.

Kancerogenost

Kod pacova koji su liječeni karbamazepinom u periodu od dvije godine, bio je povećan broj slučajeva hepatocelularnih tumora kod ženki i benignih tumora testisa kod mužjaka. Međutim, nema dokaza da ova zapažanja imaju ikakve veze s terapijskom upotrebom karbamazepina kod ljudi.

Genotoksičnost

U različitim standardnim istraživanjima mutagenosti bakterija i sisara nije pronađena genotoksičnost karbamazepina.

Reproduktivna toksičnost

Kumulativni dokazi iz različitih istraživanja na životinjama kod miševa, pacova i zečeva ukazuju na to da karbamazepin nema nikakav ili samo mali teratogeni potencijal pri dozama relevantnim za čovjeka. Ipak, ova istraživanja na životinjama nisu bila dovoljna da se isključi teratogeni efekat karbamazepina. U studiji reprodukcije kod pacova, dojenje potomstva je pokazalo smanjenje dobitka težine pri dozi od 192 mg/kg/dnevno koja se daje majci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etilceluloza, Eudragit, Mikrokristalna celuloza, Koloidalni silikon dioksid, Na kroskarmeloza, Mg stearat, prečišćeni talk, Hipromeloza, Macrogol 400, Titanijum dioksid, oksid legure željeza /Yellow Iron Oxide/ E.172, oksid crvenog željeza /Red Iron Oxide/ E.172.

6.2 Inkompatibilnosti

Nema

6.3 Rok trajanja

Pet (5) godina.

6.4 Posebne mjere opreza za čuvanje

Čuvati na temperaturi do 25°C zaštićeno od vlage i svjetlosti.

Čuvati van domašaja djece!

6.5 Priroda i sadržaj spremnika

Maloprodajno pakovanje sadrži 30 film tableta sa produženim oslobađanjem (tri PVC/Al blistera sa po 10 film tableta u svakom) upakovanih u sklopivu kartonsku kutiju sa uputstvom za pacijenta.

6.6 Posebne mjere opreza za odlaganje i drugo rukovanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept (Rp).

7. Proizvođač lijeka

REMEDICA Ltd.

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

Proizvođač gotovog lijeka

REMEDICA Ltd.

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina, Stefana Dečanskog 258 76300 Bijeljina, BiH

Broj i datum Rješenja o dozvoli za stavljanje lijeka u promet

▲ CARBAMAZEPINE REMEDICA RETARD, 400 mg, film tableta sa produženim oslobađanjem:

04-07.3-2-623/21 od 02.02.2022. godine

Datum revizije teksta: 02.02.2023. godine