

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ Tegretol
200 mg
tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 200 mg karbamazepina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tegretol 200 mg tablete su bijele, okrugle i pljosnate, s ukošenim rubom, s oznakom „CG“ na jednoj strani tablete, te oznakom „G/K“ i razdjelnom crtom na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija: Generalizirani toničko-klonički napadi i parcijalni napadi.

Napomena: karbamazepin obično nije učinkovit u liječenju apsansa (petit mal) i miokloničkih napada. Štaviše, dokazi ukazuju na to da se napadaji se mogu pogoršati u bolesnika sa atipičnim apsans napadima.

Paroksizmalna bol kod trigeminalne neuralgije.

Profilaksa manično-depresivnih psihoza kod pacijenta koji ne odgovaraju na litij terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Tegretol se primjenjuje oralno, obično u dvije do tri podijeljene doze. Tegretol tablete se uzimaju s malo tekućine tokom obroka, nakon ili između obroka.

Prije odluke o početku terapije, kod populacijskih grupa Han Kineza, te onih porijeklom sa Tajlanda preporučuje se uraditi skrining na HLA-B*1502 kad god je to moguće zbog toga što je taj alel snažan prediktor rizika za nastanak teškog oblika Stevens-Johnsonovog sindroma povezanog sa karbamazepinom (SJS) (vidi informacije o genetskom testiranju i kožnim reakcijama u poglavlju 4.4).

Epilepsija:

Doza karbamazepina se treba prilagoditi potrebama pojedinačnog bolesnika kako bi se postigla odgovarajuća kontrola napadaja. Određivanju optimalne doze može pomoći određivanje plazmatskih koncentracija lijeka. U liječenju epilepsije, doza karbamazepina obično zahtijeva ukupne plazma-karbamazepin koncentracije od oko 4 do 12 mikrograma/ml (17 do 50 mikromola/litri) (vidjeti Upozorenja i mjere opreza).

Odrasli:

Sa svim formulacijama Tegretola se savjetuje postepeno povećanje doze koje se mora prilagoditi individualnim potrebama bolesnika.

Tegretol treba uzimati u podijeljenim dozama, iako preporučena početna doza iznosi 100-200 mg jedanput ili dvaput na dan. Ovo može biti praćeno laganim povećanjem dok se ne postigne optimalni terapijski odgovor, obično 800-1200 mg na dan. Nekim je bolesnicima potrebno i 1600 do 2000 mg na dan.

Starija populacija (65 godina ili više):

Zbog mogućih interakcija sa lijekovima, u starijih bolesnika dozu Tegretola treba odrediti s oprezom.

Djeca i adolescenti:

Sa svim formulacijama Tegretola, savjetuje se postepeno povećanje doze koje se mora prilagoditi

individualnim potrebama bolesnika.

Uobičajena doza iznosi 10 do 20 mg/kg tjelesne težine dnevno podijeljeno u više pojedinačnih doza.

Tegretol tablete nisu namijenjene veoma maloj djeci.

5-10 godina: 400 do 600 mg na dan (2 do 3 tablete od 200 mg dnevno, u podijeljenim dozama)
10-15 godina: 600 do 1000 mg na dan (3 do 5 tableta od 200 mg, podijeljeno u nekoliko pojedinačnih doza.
>15 godina: 800 do 1200 mg na dan (doza kao kod odraslih)

Maksimalna preporučena doza

Uzrast do 6 godina: 35 mg/kg/dan
6 do 15 godina: 1000 mg/dan
>15 godina: 1200 mg/dan

Kada je to moguće, antiepileptičke lijekove treba propisivati kao monoterapiju, ali ako se koriste u politerapiji, preporučuje se isto postepeno povećanje doze.

Kada se Tegretol dodaje postojećoj antiepileptičkoj terapiji, to treba činiti postepeno dok se održava, ili ako je potrebno, prilagođava doza drugog(ih) antiepileptika (vidi poglavlje 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Trigeminalna neuralgija:

Postepeno povećanje početne doze od 200 do 400 mg na dan do prestanka boli (uobičajena je doza 200 mg 3 do 4 puta na dan). Kod većine bolesnika doza od 200 mg 3 ili 4 puta dnevno je dovoljna kako bi se održalo stanje bez boli. U nekim slučajevima, može biti potrebna dnevna doza od 1600 mg. Međutim, kada se postigne prestanak boli, dozu je potrebno postepeno smanjivati do najmanje učinkovite doze održavanja. Maksimalna preporučena doza je 1200 mg/dan. Kada se postigne prestanak boli, potrebno je pokušati postepeno isključiti terapiju, do pojave sljedećeg napada.

Starija populacija (65 godina starosti ili više):

Zbog interakcije sa lijekovima i različite farmakokinetike antiepileptičkih lijekova, dozu Tegretola treba odrediti sa oprezom kod starijih bolesnika.

Doziranje kod trigeminalne neuralgije

U starijih se bolesnika liječenje preporučuje započeti dozom od 100 mg dvaput na dan. Početna doza od 100 mg dva puta dnevno se treba polako povećavati do prestanka boli (obično pri 200 mg 3 do 4 puta dnevno. Dozu zatim treba postepeno smanjivati do najnižeg mogućeg nivoa održavanja. Maksimalna preporučena doza je 1200 mg/dan. Kada se postigne prestanak boli, potrebno je pokušati postepeno isključiti terapiju, do pojave sljedećeg napada.

Profilaksa manično-depresivnih psihoza kod pacijenta koji ne odgovaraju na terapiju litijem

Početna doza obično iznosi 400 mg dnevno, podijeljeno više pojedinačnih doza; postepeno povećavati dozu dok simptomi ne budu pod kontrolom ili do dostizanja ukupne doze od 1600 mg u podijeljenim dozama.

Uobičajena doza je u rasponu od 400-600 mg dnevno, podijeljeno u više pojedinačnih doza.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega/oštećenje jetre

Nisu dostupni podaci o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata sa oštećenom jetrenom ili renalnom funkcijom.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na karbamazepin ili lijekove slične strukture (npr. triciklički antidepresivi) ili na bilo koji drugi sastojak lijeka.

AV blok, depresija koštane srži u anamnezi ili hepatična porfirija u anamnezi (npr. akutna intermitentna porfirija, porfirija variegata, porfirija cutanea tarda).

Upotreba Tegretola je kontraindicirana kod istovremene primjene s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI) (vidi dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Agranulocitoza i aplastična anemija su povezane sa Tegretolom. Ipak, zbog veoma niske incidence ovih stanja, vrlo je teško procijeniti stvarni rizik za Tegretol. Opšti rizik u neliječenoj populaciji je procijenjen na 4,7 osoba na milion na godinu za agranulocitozu, odnosno 2,0 osoba na milion na godinu za aplastičnu anemiju.

Tokom upotrebe Tegretola, povremeno do često dolazi do prolaznog ili trajnog smanjenja broja trombocita ili leukocita. Međutim, prije početka liječenja, a nakon toga periodično, potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku uključujući broj trombocita te ako je moguće i broj retikulocita, te nivo serumskog željeza.

Bolesnike i njihove rođake treba upozoriti na rane znakove toksičnosti i simptome potencijalnog hematološkog poremećaja, kao i na simptome kožnih ili jetrenih reakcija. Ako se jave reakcije poput groznice, bolnog grla, osipa, ulceracija u ustima, lake pojave modrica, petehijalnog ili purpuričnog krvarenja, bolesnika treba savjetovati da se odmah konsultuje s ljekarom.

Ako se tokom liječenja broj leukocita ili krvnih pločica trajno smanji ili se nastavi smanjivati, potrebno je pomno nadzirati bolesnika i kompletnu krvnu sliku (vidjeti dio 4.8 Neželjena dejstva). Međutim, uzimanje Tegretola treba prekinuti ako se pojavi leukopenija koja je ozbiljna, progresivna ili je praćena kliničkim manifestacijama kao što su groznica ili grlobolja. Uzimanje Tegretola također treba prekinuti u slučaju dokaza značajne depresije koštane srži.

Također, prije početka liječenja i periodično tokom liječenja, treba provesti testove funkcije jetre, naročito u bolesnika sa anamnezom bolesti jetre, te u starijih bolesnika. Liječenje treba odmah prekinuti u slučaju pogoršanja jetrene disfunkcije ili akutne jetrene bolesti.

U bolesnika koji uzimaju karbamazepin može doći do abnormalnih rezultata nekih testova funkcije jetre, posebno gama-glutamil transferaze (GGT). Ovo je vjerovatno posljedica indukcije enzima jetre. Indukcija enzima može dovesti i do umjerenog povećanja vrijednosti alkalne fosfataze. Navedena povećanja jetrenog metaboličkog kapaciteta nisu indikacija za prekid terapije karbamazepinom.

Kod uzimanja karbamazepina vrlo rijetko dolazi do teških jetrenih reakcija. Ako se uoče simptomi i znakovi smanjenja funkcije jetre ili aktivne jetrene bolesti, oni se moraju odmah ispitati, a liječenje karbamazepinom treba odmah obustaviti, dok se ne sazna ishod ispitivanja.

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontrolisanih ispitivanja antiepileptika također je pokazala da postoji malo povećani rizik od suicidalne ideje i ponašanja. Mehanizam toga rizika nije poznat, a raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost da kod karbamazepina postoji povećani rizik.

Zbog toga bolesnike treba nadzirati na pojavu znakova suicidalne ideje i ponašanja, te razmotriti odgovarajući oblik liječenja. Bolesnike (i osobe koje ih njeguju) treba uputiti da potraže pomoć ljekara, ako se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Pri uzimanju Tegretola u vrlo rijetkim su slučajevima zabilježene ozbiljne kožne reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, također poznatu i kao Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Bolesnici sa ozbiljnim kožnim reakcijama mogu zahtjevati hospitalizaciju, jer ta stanja mogu biti po život opasna i imati smrtan ishod. Većina se SJS/TEN

slučajeva javlja u prvih nekoliko mjeseci liječenja Tegretolom. Procjenjuje se da se ove reakcije javljaju kod 1 do 6 na 10000 novih bolesnika, u zemljama sa većinskom bjelačkom populacijom. Ako se pojave znakovi i simptomi koji navode na zaključak da je riječ o teškim kožnim reakcijama (npr. SJS, Lyellov sindrom/TEN), uzimanje Tegretola treba odmah prekinuti i razmisliti o alternativnoj terapiji.

Kožne reakcije

Pri uzimanju Tegretola su zabilježene ozbiljne, a ponekad i smrtonosne kožne reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i Stevens-Johnson sindrom (SJS). Procjenjuje se da se ove reakcije javljaju u 1-6 na 10 000 novih korisnika u zemljama s pretežno bijelom populacijom, ali se rizik u nekim azijskim zemljama procjenjuje na oko 10 puta više. Postoji sve više dokaza o ulozi različitih HLA alela kod predisponiranih pacijenata na imunološki posredovane neželjene reakcije (vidi dio 4.2)

HLA-B*1502 alel kod Han Kineza, Tajlandana i i drugih azijskih populacija

Pokazalo se da je HLA-B*1502 u pojedinih individua Han Kineza i i Tajlandana, kada se liječe karbamazepinom, snažno povezan s rizikom od nastanka teških kožnih reakcija koje su poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Prevalenca HLA-B*1502 nosilaca je oko 10% kod Han Kineza i Tajlandana. Kad god je to moguće, prije nego što se započne liječenje karbamazepinom, u pojedinaca navedenog porijekla treba napraviti skrining na ovaj alel(vidi dio 4.2). Ako je rezultat testa pozitivan, ne smije se započinjati liječenje karbamazepinom, osim ako ne postoji nikakva druga terapijska opcija. Ispitani bolesnici za koje je utvrđeno da su negativni na HLA-B*1502, izloženi su malome riziku od nastanka SJS, iako se u vrlo rijetkim slučajevima još uvijek mogu javiti reakcije.

Postoje neki pokazatelji koji upućuju na povećan rizik od ozbiljnih TEN/SJS reakcija povezanih sa karbamazepinom u drugim azijskim populacijama. Obzirom da na prevalencu ovog alela u ostalim azijskim populacijama (npr. iznad 15%, na Filipinima i Maleziji), u rizičnim populacijama je potrebno razmotriti genetsko testiranje na prisustvo HLA-B*1502.

Prevalenca HLA-B * 1502 alela je zanemariva u npr. Evropljana, afričke, latinoameričke uzorkovane populacije, te kod Japanaca i Koreanaca (<1%).

HLA-A * 3101 alel - Evropljani i japanska populacija

Postoje neki pokazatelji koji upućuju da je HLA-A*3101 povezana sa povećanim rizikom od nastanka promjena na koži uključujući SJS, TEN, lijekom izazvan osip sa eozinofilijom (DRESS) ili manje teškom akutnom generaliziranom egzantematoznom pustulozom (AGEP) i makulopapulozni osip (vidjeti dio 4.8) kod ljudi evropskog porijekla i Japanaca.

Frekvencija HLA-A*3101 alela značajno varira između etničkih populacija. HLA-A*3101 alel ima prevalencu 2 do 5% u evropskim populacijama, a oko 10% u japanskoj populaciji. Prisutnost HLA-A*3101 alela može povećati rizik karbamazepinom indukovanih kožnih reakcija (uglavnom manje teških) sa 5,0% u opštoj populaciji na 26,0% među sudionicima porijeklom iz sjeverne Evrope, dok ga njegov izostanak može smanjiti od 5,0% na 3,8%.

Postoji nedovoljno podataka koji podržavaju preporuku za skrining na HLA-A*3101 prije početka tretmana karbamazepinom.

Ako su bolesnici evropskog ili japanskog porijekla pozitivni na HLA-A*3101 alel, treba procijeniti da li primjena karbamazepina premašuje korist u odnosu na rizik.

Druge dermatološke reakcije

Također se mogu pojaviti blage kožne reakcije, npr. izolovani makularni ili makulopapularni egzantem, a uglavnom su prolazne i nisu opasne. Obično nestanu u roku od nekoliko dana ili sedmica, bilo tokom kontinuirane terapije, ili nakon smanjenja doze. No, obzirom na činjenicu da može biti teško razlikovati rane znakove ozbiljnih kožnih reakcija od blagih prolaznih reakcija, ljekar treba držati bolesnika pod detaljnim nadzorom i biti spreman da odmah ukine primjenu lijeka, ako se reakcije pri kontinuiranoj upotrebi pogoršaju.

Nije utvrđeno da alel HLA-B* 1502 predviđa rizik od manje teških kožnih reakcija na karbamazepin, kao što su sindrom preosjetljivosti na antikonvulzive ili osip koji nije ozbiljnog karaktera (makulopapularna erupcija).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti klase I (neposredne) uključujući osip, pruritus, urtikariju, angioedem i izvještaje o anafilaksiji su prijavljene kod Tegretola. Ako pacijent razvije ove reakcije nakon liječenja Tegretolom, lijek se mora prekinuti i započeti alternativno liječenje.

Tegretol može uzrokovati reakcije preosjetljivosti uključujući lijekom izazvan osip sa eozinofilijom (DRESS), reaktivaciju HHV6 povezanu sa DRESS, odložene poremećaje preosjetljivosti koji zahvataju više organa sa groznicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolimfom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim rezultatima funkcije jetre i sindromom nestajanja žučnih kanala (uništavanje i nestanak intrahepatičkih žučnih kanala), koji se mogu javiti u raznim kombinacijama. Također mogu biti zavaćeni ostali organi (npr. pluća, bubrezi, pankreas, miokard, kolon) - vidi dio 4.8. Neželjene reakcije.

Općenito, ako se jave znaci i simptomi koji ukazuju na preosjetljivost, odmah treba obustaviti primjenu Tegretola.

Bolesnike koji su imali reakcije preosjetljivosti na karbamazepin treba obavijestiti da otprilike 25 - 30% njih može ponovo doživjeti reakciju preosjetljivosti kod uzimanja oksarbazepina (Trileptal).

Između karbamazepina i aromatskih antiepileptika (npr. fenitoina, primidona i fenobarbitala) se može javiti unakrsna preosjetljivost.

Tegretol treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa miješanim epileptičkim napadima koji uključuju apsanse, bilo tipične, bilo atipične. Kod svih tih stanja Tegretol može pogoršati napadaje. U slučaju pogoršanja napada, treba prekinuti primjenu Tegretola.

Porast učestalosti napadaja može se javiti tokom tokom prelaska sa oralne formulacije na čepiće.

Smanjenje doze i ukidanje primjene

Nagli prekid primjene Tegretola može dovesti do epileptičkih napada, stoga je potrebno postepeno prekidati uzimanje karbamazepina. Ako se liječenje Tegretolom mora naglo prekinuti u bolesnika sa epilepsijom, prijelaz na novi antiepileptički lijek treba obaviti uz primjenu drugog odgovarajućeg lijeka.

Žene u reproduktivnom periodu

Karbamazepin može da izazove oštećenje fetusa kada se primjenjuje kod trudnica. Prenatalna izloženost karbamazepinu može da poveća rizik od velikih kongenitalnih malformacija i drugih neželjenih ishoda u razvoju (vidjeti dio 4.6).

Karbamazepin ne treba da se koristi kod žena u reproduktivnom periodu osim ukoliko je procijenjeno da korist prevazilazi rizik uz pažljivo praćenje odgovarajućih alternativnih terapijskih opcija.

Žene u reproduktivnom periodu treba da budu kompletno informisane o potencijalnim rizicima po fetus ako uzimaju karbamazepin tokom trudnoće.

Treba razmotriti testiranje na trudnoću prije započinjanja terapije karbamazepinom kod žena u reproduktivnom periodu.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste visoko efektivnu kontracepciju tokom terapije i najmanje tokom dvije sedmice nakon obustave terapije. Zbog enzimske indukcije, karbamazepin može da dovede do izostanka terapijskog dejstva hormonskih kontraceptiva, i zbog toga žene u reproduktivnom periodu treba savjetovati u vezi sa primjenom drugih efektivnih metoda kontracepcije (videti dijelove 4.5 i 4.6).

Žene u reproduktivnom periodu treba savjetovati u vezi sa potrebom da se konsultuju sa svojim ljekarom čim počnu da planiraju trudnoću da bi razgovarali o prelasku na alternativnu terapiju prije začeća i prije prekida kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Žene u reproduktivnom periodu treba savjetovati da odmah kontaktiraju ljekara ako zatrudne ili misle

da su trudne, a uzimaju karbamazepin.

Endokrini učinci

Zabilježena je pojava probojnog krvarenja u bolesnica koje su koristile Tegretol za vrijeme uzimanja hormonskih kontraceptiva. Tegretol može dovesti do negativnog učinka na pouzdanost hormonskih kontraceptiva, te žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da koriste alternativne metode kontrole začeća.

Bolesnice koje uzimaju Tegretol i kojima je potrebna hormonska kontraceptivna terapija, trebaju primati preparat koji sadrži barem 50 µg estrogena ili koristiti druge, nehormonske metode kontracepcije.

Praćenje plazmatskih nivoa

Iako su korelacije između doze i plazmatskih razina karbamazepina, te između plazmatskih nivoa i kliničke učinkovitosti ili podnošljivosti, prilično slabe, praćenje plazmatskih razina može se pokazati korisnim u sljedećim situacijama: dramatičan porast učestalosti napada/verifikacije saradljivosti bolesnika; tokom trudnoće; u liječenju djece ili adolescenata; kod suspektnih poremećaja apsorpcije; kod suspektne toksičnosti, prilikom primjene više od jednoga lijeka (vidi poglavlje 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Mjere opreza

Tegretol se smije propisati samo nakon kritične procjene odnosa koristi i rizika, te nakon pažljivog praćenja bolesnika sa anamnezom srčanog, jetrenog ili bubrežnog oštećenja, neočekivanih neželjenih hematoloških reakcija na druge lijekove ili na prijašnji prekid liječenja s Tegretolom.

Preporučuje se kompletna analiza urina i BUN na početku liječenja, te periodično nakon toga.

Hiponatrijemija

Poznato je da se hiponatrijemija javlja sa karbamazepinom. U bolesnika sa već postojećim stanjima bubrega povezanim sa niskim natrijem ili u bolesnika istovremeno liječenih lijekovima koji snižavaju natrij (npr. diuretici, lijekovi povezani sa neodgovarajućom ADH sekrecijom), serumske nivoe natrija treba izmjeriti prije početka terapije karbamazepinom. Nakon toga, serumske nivoe natrija treba mjeriti nakon približno 2 sedmice, a zatim u mjesečnim intervalima tokom prva tri mjeseca terapije ili prema kliničkoj potrebi. Ti faktori rizika se mogu naročito odnositi na starije bolesnike. Ukoliko se uoči hiponatrijemija, ograničenje unosa vode je važna protumjera ukoliko je klinički indicirano.

Hipotiroidizam

Karbamazepin može sniziti serumske koncentracije tiroidnih hormona putem indukcije enzima, što može zahtijevati povećanje doze tiroidne zamjenske terapije kod bolesnika sa hipotiroidizmom. Stoga se predlaže praćenje tiroidne funkcije, kako bi se podesilo doziranje tiroidne zamjenske terapije.

Antiholinergijski učinci

Tegretol je pokazao blagu antiholinergijsku aktivnost; bolesnike sa povišenim intraokularnim pritiskom i retencijom urina stoga treba pomno pratiti tokom liječenja (vidi dio 4.8).

Psijhijatrski učinci

Potrebno je na umu imati mogućnost aktivacije latentne psihoze, te kod starijih bolesnika, zbunjenosti i pobuđenosti.

Interakcije

Istovremena primjena inhibitora CYP3A4 ili inhibitora epoksid hidrolaze sa karbamazepinom može izazvati neželjene reakcije (povećanje koncentracije karbamazepina ili karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi). Dozu Tegretola treba odgovarajuće podesiti i/ili pratiti nivoe u plazmi.

Istovremena primjena induktora CYP3A4 sa karbamazepinom može smanjiti koncentracije karbamazepina u plazmi i njegov terapijski učinak, dok prekid induktora CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije karbamazepina. Doziranje Tegretola može biti potrebno prilagoditi.

Karbamazepin je snažan induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema faze I i faze II u jetri i može stoga reducirati plazmatske koncentracije lijekova koji se istovremeno primjenjuju, uglavnom se metaboliziraju putem CYP3A4 indukcijom njihovog metabolizma. Vidi poglavlje 4.5 Interakcije.

Bolesnice u reproduktivnoj dobi treba upozoriti da istovremeno korištenje Tegretola i hormonskih kontraceptiva mogu učiniti takvu vrstu kontracepcije neučinkovitom. Kada se koristi Tegretol preporučuje se upotreba alternativnih nehormonskih oblika kontracepcije (vidjeti poglavlja 4.5 Interakcije i 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje).

Padovi

Liječenje Tegretolom povezano je s ataksijom, omaglicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom (vidjeti dio 4.8 Neželjene reakcije) koje mogu dovesti do pada, a time i prijeloma ili drugih ozljeda. Za bolesnike s bolestima, stanjima ili lijekovima koji bi mogli pogoršati te učinke potrebno je ponavljati potpunu procjenu rizika od pada u slučaju dugotrajnog liječenja Tegretolom.

Tegretol tablete sadrže natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg) po tableti, što znači da je u osnovi 'bez natrijuma'.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Citohrom P450 3A4 (CYP3A4) je glavni enzim koji katalizira stvaranje aktivnog metabolita karbamazepina 10,11-epoksida. Istovremeno uzimanje inhibitora CYP3A4 može povećati plazmatsku koncentraciju karbamazepina, što može dovesti do neželjenih reakcija. Istovremeno uzimanje induktora CYP3A4 može povećati metabolizam karbamazepina, što potencijalno može smanjiti njegovu koncentraciju u serumu i terapijski učinak.

Slično, prestankom uzimanja induktora CYP 3A4, može se smanjiti metabolizam karbamazepina, što vodi do povećanja njegovih koncentracija u krvi.

Karbamazepin je snažni induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema u jetri faze I i faze II te stoga može smanjiti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju istim sistemom enzima.

Humana mikrosomalna epoksidna hidrolaza utvrđena je kao enzim koji je odgovoran za stvaranje derivata 10,11-transdiola iz karbamazepin-10,11 epoksida. Istovremena primjena inhibitora humane mikrosomalne epoksidne hidrolaze može rezultirati povišenim koncentracijama karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi.

Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijama

Upotreba Tegretola je kontraindicirana u kombinaciji sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI); prije primjene Tegretola, treba prestati sa uzimanjem MAOI najmanje dvije sedmice, ili duže ukoliko to dozvoljava klinička situacija (vidjeti kontraindikacije).

Lijekovi koji mogu povećati plazmatski nivo karbamazepina

Budući da povećani nivoi karbamazepina u serumu mogu za posljedicu imati neželjene reakcije (npr. omaglica, pospanost, ataksija, diplopija), dozu Tegretola treba prilagoditi nivou u plazmi i nastaviti je pratiti u slučajevima istovremene primjene sa sljedećim lijekovima:

- Analgetici, antiinflamatorni lijekovi: dekstropoksifen
- Androgeni: danazol
- Antibiotici: makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin), ciprofloksacin
- Anitdepresivi: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, trazodon
- Antiepileptici: vigabatrin
- Antifungalni lijekovi: azoli (npr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Mogu se preporučiti alternativni antikonvulzivi kod bolesnika liječenih vorikonazolom ili itrakonazolom.

- Antipsihotici: olanzapin
- Antituberkulotici: izonijazid
- Antivirusni lijekovi: inhibitori proteaze za liječenje infekcije HIV-om (npr. ritonavir)
- Inhibitori karboanhidraze: acetazolamid
- Kardiovaskularni lijekovi: diltiazem, verapamil
- Gastrointestinalni lijekovi: moguće cimetidin, omeprazol
- Druge interakcije: sok od grejpa, nikotinamid (samo u većim dozama)

Lijekovi koji mogu povećati plazmatske nivoe aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida

Obzirom na to da povišeni plazmatski nivoe karbamazepin-10,11-epoksida mogu rezultirati neželjenim reakcijama (npr. omaglicom, pospanošću, ataksijom, diplopijom), dozu Tegretola treba adekvatno prilagođavati i/ili pratiti nivoe u plazmi, kada se lijek koristi istovremeno sa nižim opisanim supstancama:

Antiepileptici: kvetiapin, progabid, valproična kiselina, valnoktamid, valpromid, primidon, brivarcetam.

Lijekovi koji mogu smanjiti plazmatske nivoe karbamazepina

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu Tegretola prilikom istovremene upotrebe sa sljedećim lijekovima:

Antiepileptici: okskarbazepin, fenobarbiton, fenitoin (kako bi se izbjegla intoksikacija fenitoinom i subterapijske koncentracije karbamazepina, predlaže se podešavanje plazmatskih koncentracija fenitoina na 13 mikrograma/ml prije uključivanja karbamazepina u terapiju) i fosfenitoin, primidon i, iako su podaci djelimično kontradiktorni, eventualno klonazepam.

Antineoplastici: cisplatin ili doksorubicin.

Antituberkulotici: rifampicin.

Bronhodilatatori ili lijekovi za liječenje astme: teofilin, aminofilin.

Dermatološki lijekovi: izotretinoin.

Druge interakcije: biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

Učinak Tegretola na plazmatske nivoe istovremeno primijenjenih lijekova

Karbamazepin može smanjiti plazmatski nivo ili čak poništiti učinak niže navedenih lijekova, stoga će možda biti potrebno prilagoditi njihovu dozu kod istovremene primjene, prema kliničkim potrebama:

Analgetici, antiinflamatorni lijekovi: buprenorfin, metadon, paracetamol (dugoročna primjena karbamazepina i paracetamola može biti povezana sa hepatotoksičnošću), tramadol

Antibiotici: doksiciklin, rifabutin.

Antikoagulansi: oralni antikoagulansi (varfarin, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban).

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

Antiemetici: aprepitant.

Antiepileptici: klobazam, klonazepam, etosukcimid, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproična kiselina, zonisamid. Kako bi se izbjegla intoksikacija fenitoinom

i subterapijske koncentracije karbamazepina, neophodno je podesiti plazmatske koncentracije fenitoina na 13 mikrograma/ml prije dodavanja karbamazepina u liječenje. Postoje rijetki izvještaji o povećanju plazmatskih nivoa fenitoina.

Antimikotici: itraconazol, vorikonazol. Mogu se preporučiti alternativni antikonvulzivni lijekovi kod bolesnika liječenih vorikonazolom ili itraconazolom.

Antihelmici: albendazol.

Antineoplastici: imatinib, ciklofosamid, lapatinib, temsirolimus.

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

Antiviroci: inhibitori proteaze kod liječanja HIV-a (ritonavir, indinavir, sakvinavir)

Anksiolitici: alprazolam.

Bronhodilatatori i lijekovi u liječenju astme: teofilin.

Kontraceptivi: hormonski kontraceptivi (potrebno je razmotriti alternativne metode kontracepcije).

Kardiovaskularni lijekovi: antagonisti kalcijevih kanala (dihidropiridini) npr. felodipin, digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin.

Kortikosteroidi: prednizolon, deksametazon.

Imunosupresivi: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Tiroidni lijekovi: levotiroksin.

Ostale interakcije: lijekovi koji sadrže estrogene i/ili progesterone.

Kombinacije koje zahtijevaju specifičnu procjenu

Zabilježeno je da istovremena upotreba karbamazepina i levetiracetama uzrokuje povećanje toksičnosti inducirane karbamazepinom.

Zabilježeno je da istovremena primjena karbamazepina i izonijazida povećava hepatotoksičnost induciranu izonijazidom.

Kombinacija karbamazepina i litija može pojačati neurotoksičnost litija unatoč njegovim plazmatskim nivoima unutar terapijskih vrijednosti. Kombinacija karbamazepina i metoklopramida ili glavnih trankvilizera npr. haloperidol, tioridazin, može rezultirati povećanjem neuroloških neželjenih reakcija.

Istovremena upotreba Tegretola sa nekim diureticima (hidrohlortiazid, furosemid) može dovesti do simptomatske hiponatrijemije.

Karbamazepin može antagonizirati učinke nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (npr. pankuronium). Može se pokazati da je potrebno povećati njihovu dozu, a bolesnike treba pažljivo nadzirati, jer oporavak od neuromuskularne blokade može uslijediti brže nego što se očekuje.

Karbamazepin, kao i drugi psihoaktivni lijekovi, može smanjiti toleranciju na alkohol. Stoga se tokom primjene karbamazepina preporučuje apstinirati od alkohola.

Istovremena primjena karbamazepina i oralnih antikoagulanasa sa direktnim djelovanjem (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban) može dovesti do smanjenja koncentracije direktnodjelujućih oralnih antikoagulanasa, što povećava rizik od tromboza. Zbog toga, ako je potrebna istovremena primjena, preporučuje se pomno praćenje znakova i simptoma tromboze.

Interferencija sa serološkim testiranjem

Karbamazepin može dovesti do lažnih pozitivnih koncentracija perfenazina u HPLC analizi zbog interferencija.

Karbamazepin i metabolit 10,11-epoksida mogu rezultirati lažno pozitivnim rezultatima koncentracije tricikličkih antidepresiva kada se koristi fluorescentna polarizirana metoda imunoanalize.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uopšten rizik vezan za antiepileptike

Ljekar specijalista treba da posavjetuje sve žene u reproduktivnom periodu koje uzimaju antiepileptičnu terapiju o potencijalnim rizicima po fetus izazvanim i epileptičnim napadima i antiepileptičnom terapijom, posebno žene koje planiraju trudnoću ili koje su trudne.

Treba izbjegavati iznenadni prekid terapije antiepileptičnim lijekovima jer to može dovesti do napada koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Kad god je moguće, propisati monoterapiju za liječenje epilepsije u trudnoći, zato što terapija sa više antiepileptičnih lijekova može da bude povezana sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapija, u zavisnosti od vezanog antiepileptičnog lijeka.

Rizik vezan za karbamazepin

Karbamazepin prolazi kroz placentu kod ljudi. Epidemiološki podaci iz registara trudnoće i kohortnih studija su pokazali da djeca koju rađaju majke sa epilepsijom koje su liječene karbamazepinom tokom prvog trimestra trudnoće imaju povećan rizik od velikih kongenitalnih malformacija. Najčešće vrste velikih kongenitalnih malformacija prijavljenih u vezi sa karbamazepinom su defekti nervne cijevi uključujući spinu bifidu, kraniofacijalni defekti uključujući rascjep usne/nepca, kardiovaskularne malformacije, defekti genitourinarnog trakta uključujući hipospadije, malformacije skeleta i anomalije koje uključuju različite sisteme organa. Podaci dobijeni meta-analizom (uključujući registre i kohortne studije) su pokazali da 4,93% djece žena sa epilepsijom koje su bile na monoterapiji karbamazepinom tokom prvog trimestra trudnoće imaju kongenitalne malformacije (95%CI: 3,84 - 6,16). Kod potomaka žena koje su uzimale karbamazepin tokom trudnoće prijavljene su malformacije kao što su defekti nervne cijevi (spina bifida), kraniofacijalni defekti kao što su rascjep usne/nepca, kardiovaskularne malformacije, hipospadije, hipoplazije prstiju, mikrocefalija i druge anomalije koje uključuju različite sisteme organa. Preporučuje se specijalno antenatalno praćenje ovih malformacija.

Podaci iz epidemiološke studije upućuju na povećani rizik za dojenčad da se rode mala za gestacijsku dob (potencijalno povezan sa ograničenjem rasta fetusa) u trudnica koje primaju antiepileptike (uključujući karbamazepin) tokom trudnoće u usporedbi s neizloženim trudnicama s epilepsijom.

Prijavljeni su neurorazvojni poremećaji (kao što je kašnjenje u razvoju, poremećaj iz autističnog spektra, intelektualna invalidnost, ADHD, itd.) kod djece koju rađaju žene s epilepsijom, koje su liječene samo karbamazepinom ili u kombinaciji s drugim antiepileptikom tokom trudnoće. Studije povezane s rizikom od neurorazvojnih poremećaja kod djece izložene karbamazepinu tokom trudnoće su kontradiktorne i rizik ne može biti isključen.

Karbamazepin ne treba uzimati tokom trudnoće osim ukoliko je procijenjeno da korist prevazilazi rizik uzimajući u pažljivo razmatranje pogodne alternativne terapijske opcije. Žena treba u potpunosti da bude informisana i da razumije rizike vezane za primjenu karbamazepina tokom trudnoće.

Dokazi ukazuju da rizik od malformacija sa karbamazepinom može da bude dozno zavisian, tj. pri dozi < 400 mg dnevno, stopa malformacije je niža nego kod visokih doza karbamazepina. Ako nakon pažljive procjene koristi i rizika, nijedna alternativna terapijska opcija nije prihvatljiva, primjena karbamazepina se nastavlja, kao monoterapije uz najmanju efektivnu dozu i preporuku za praćenje nivoa u plazmi. Koncentracija u plazmi može da se održava pri manjim dozama terapijskog raspona od 4 do 12 mikrograma/mL, ukoliko je postignuta kontrola epileptičnih napada.

Prijavljeno je da neki antiepileptični lijekovi, kao što je karbamazepin, snižavaju vrijednosti folata u serumu. Ovaj nedostatak doprinosi povećanoj incidenci urođenih defekata potomstva kod žena sa epilepsijom koje su na terapiji.

Suplementi folne kiseline se preporučuju prije i tokom trudnoće. Da bi se spriječio poremećaj krvarenja kod potomstva, takođe je preporučeno da se vitamin K₁ daje majkama tokom posljednje sedmice trudnoće kao i novorođenčetu.

Ako žena planira trudnoću, potrebno je uložiti napor u prelazak na prikladnu alternativnu terapiju prije začeća i prije nego što se prekine kontracepcija. Ako žena zatrudni tokom uzimanja karbamazepina, potrebna je ponovna procjena terapije karbamazepinom i razmatranje alternativnih terapijskih opcija kod ljekara specijaliste.

Kod novorođenčeta

Zabilježeno je nekoliko slučajeva neonatalnih konvulzija i/ili depresije disanja koji su bili povezani sa majčnim istovremenim uzimanjem Tegretola i drugog antiepileptika. Zabilježeno je također nekoliko slučajeva neonatalnog povraćanja, proljeva i/ili smanjenog hranjenja povezanih sa majčnim uzimanjem Tegretola. Te reakcije mogu predstavljati neonatalni apstinencijski sindrom.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidi dio 5.3).

Dojenje

Sažetak rizika

Karbamazepin prelazi u mlijeko dojilja (oko 25-60% plazmatskih koncentracija). Potrebno je odvagati dobrobiti dojenja naspram mogućnosti pojave neželjenih reakcija koje se mogu javiti kod dojenčeta. Majke mogu dojiti novorođenčad samo u slučajevima ako se dojenče može odgovarajuće pratiti zbog mogućnosti nastanka neželjenih reakcija (npr. pospanost, alergijske kožne reakcije). Zabilježeni su slučajevi holestatskog hepatitisa kod novorođenčadi izložene karbamazepinu prije rođenja, kao i tokom dojenja. Stoga je potrebno pomno praćenje neželjenih hepatobilijarnih učinaka kod dojenčadi majki koje koriste karbamazepin.

Žene u reproduktivnom periodu

Karbamazepin ne treba koristiti kod žena u reproduktivnom periodu osim ako potencijalna korist prevazilazi rizik uz pažljivo razmatranje prikladnih alternativnih terapijskih opcija. Žene u reproduktivnom periodu treba kompletno informisati i treba da razumiju potencijalne rizike po fetus ako se karbamazepin koristi tokom trudnoće i zašto je važno planiranje trudnoće. Treba razmotriti testiranje na trudnoću kod žena u reproduktivnom periodu prije započinjanja terapije karbamazepinom.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste visoko efektivnu kontracepciju tokom terapije i najmanje tokom 2 sedmice nakon obustave terapije. Zbog enzimske indukcije, karbamazepin može da dovede do izostanka terapijskog dejstva hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5), i zbog toga, žene u reproduktivnom periodu treba savjetovati da koriste druge efektivne metode kontracepcije. Treba koristiti najmanje jednu efektivnu metodu kontracepcije (kao što je intrauterino sredstvo) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući metodu barijere. Individualne okolnosti treba procijeniti u svakom zasebnom slučaju, uključujući pacijenta u diskusiju, kada se bira metoda kontracepcije.

Plodnost

Opisani su vrlo rijetki slučajevi oštećene fertilitnosti i/ili abnormalne spermatogeneze kod muškaraca

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Bolesnikova sposobnost da reaguje može biti narušena medicinskim stanjem koje dovodi do napadaja i neželjenih reakcijam uključujući vrtoglavicu, pospanost, ataksiju, diplopiju, oslabljeno prilagođavanje i zamućen vid sa Tegretolom, naročito na početku liječenja ili u kod podešavanja doze.

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Neke neželjene reakcije nastaju često ili vrlo često naročito na početku liječenja, ako je početna doza previsoka ili pri liječenju starijih bolesnika, npr. neželjene reakcije CNS-a (omaglica, glavobolja, ataksija, pospanost, umor, diplopija), gastrointestinalni poremećaji (mučnina i povraćanje) i alergijske kožne reakcije.

Neželjene reakcije ovisne o dozi uobičajeno nestaju nakon nekoliko dana, spontano ili nakon prolaznog smanjenja doze. Pojava neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema mogu biti manifestacije relativnog predoziranja ili značajnih fluktuacija nivoa u plazmi. U tim se slučajevima preporučuje praćenje plazmatskih koncentracija i podjela ukupne dnevne doze u nekoliko manjih pojedinačnih doza (npr. 3-4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija prikupljenih iz kliničkih studija i spontanim prijavljivanjem

Neželjene reakcije na lijekove iz kliničkih ispitivanja navedene su po klasama organskih organa MedDRA. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti, s najčešćim reakcijama navedenim prvim. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije lijeka su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakcije se zaniva na sljedećoj konvenciji (CIOMS III):

Vrlo česte >1/10 (>10 %); česte >1/100 i < 1/10 (>1% i < 10 %); manje česte >1/1000 i < 1/100 (>0,1% i < 1 %); rijetke >1/10000 i < 1/1000 (>0,01% i < 0,1 %) te vrlo rijetke < 1/10000 (< 0,01 %)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Vrlo česti: leukopenija.

Česti: trombocitopenija, eozinofilija.

Rijetki: leukocitoza, limfadenopatija.

Vrlo rijetki: agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, aplazija crvene krvne loze, anemija, megaloblastična anemija, retikulocitoza, hemolitička anemija.

Nepoznati: depresija koštane srži.

Poremećaji imunog sistema

Rijetki: odgođen multiorganski poremećaj preosjetljivosti sa groznicom, kožnim osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom i poremećenim testovima jetrene funkcije, i sindromom nestajanja žučnih kanala (destrukcija i nestajanje intrahepatičnih žučnih kanala). Navedeni poremećaji mogu se javiti u različitim kombinacijama. Drugi organi također mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, gušterača, miokard, kolon).

Vrlo rijetki: anafilaktička reakcija, edem, angioedem, hipogamaglobulinemija.

Nepoznato**: lijekom izazvan osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Infekcije i infestacije

Nepoznato**: reaktivacija humanog herpes virusa 6.

Endokrini poremećaji

Česti: edem, retencija tekućine, povećanje tjelesne težine, hiponatrijemija i smanjena osmolarnost plazme zbog učinka sličnog antidiuretskom hormonu, što rijetko dovodi do trovanja vodom praćenog letargijom, povraćanjem, glavoboljom, mentalnom konfuzijom, neurološkim poremećajima.

Vrlo rijetki: galaktoreja, ginekomastija.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetki: deficijencija folata, smanjen apetit.

Vrlo rijetki: akutna porfirija (akutna intermitentna porfirija i variegata porfirija), porfirija (cutanea tarda).

Nepoznato: hiperamonemija.

Psijhijatrijski poremećaji

Rijetki: halucinacije (vidne ili slušne), depresija, agresivnost, agitacija, nemir konfuzija.

Vrlo rijetki: aktivacija psihoze.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo česti: ataksija, vrtoglavica, somnolencija.

Česti: diplopija, glavobolja.

Manje česti: abnormalni nevoljni pokreti (npr. tremor, asteriksis, distonija, tikovi), nistagmus.

Rijetki: diskinezija, okulomotorni poremećaji, poremećaji govora (dizartrija ili nerazgovjetan govor), koreoatetozna, periferna neuropatija, parestezija i pareza.

Vrlo rijetki: neuroleptički maligni sindrom, aseptički meningitis sa mioklonusom i perifernom eozinofilijom, disgeuzija.

Nepoznato**: sedacija, poremećaj pamćenja.

Poremećaji oka

Česti: poremećaji akomodacije (npr. zamućen vid)

Vrlo rijetki: opaciteti leće, konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Vrlo rijetki: poremećaji sluha (npr. tinitus, hiperakuzija, hipoakuzija, poremećaj percepcije visine tona).

Srčani poremećaji

Rijetki: poremećaji srčane provodljivosti.

Vrlo rijetki: artimija, AV-blok sa sinkopom, bradikardija, kongestivno srčano zatajenje, pogoršanje koronarne arterijske bolesti.

Vaskularni poremećaji

Rijetko: hipertenzija ili hipotenzija.

Vrlo rijetko: cirkulatorni kolaps, embolija (npr. plućna embolija), tromboflebitis.

Poremećaji respiratornog, torakalnog sistema i medijastinuma

Vrlo rijetki: plućna preosjetljivosti karakterizirana npr. vrućicom, dispnejom, pneumonitisom ili pneumonijom.

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo česti: mučnina, povraćanje.

Česti: suha usta.

Manje česti: proljev, zatvor.

Rijetki: bol u trbuhu.

Vrlo rijetki: pankreatitis, glositis, stomatitis,

Nepoznato**: kolitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Rijetki: holestazni hepatitis, parenhimatozni (hepatocelularni) ili kombinovani tip sindrom nestajanja žučnih kanala, žutica.

Vrlo rijetki: zatajenje jetre, granulomatozna bolest jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo česti: urtikarija koja može biti i teški alergijski dermatitis.

Manje česti: ekfolijativni dermatitis.

Rijetki: sistemski lupus eritematodes, svrbež.

Vrlo rijetki: Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza, fotosenzitivnost, eritema multiforme, eritema nodosum, promjene pigmentacije kože, purpura, akne, prekomjerno znojenje, gubitak kose, hirzutizam.

Nepoznato**: Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)**, lihenoidna keratoza, onihomadeza.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetki: mišićna slabost

Vrlo rijetki: poremećaji metabolizma kostiju (sniženje plazmatskog kalcijuma i 25-hidroksi-holekalciferola u krvi), što vodi do osteomalacije/osteoporoze, artralgija, mijalgija i grčeva mišića.

Nepoznato**: fraktura.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Vrlo rijetki: tubulointersticijski nefritis, zatajenje bubrega, disfunkcija bubrega (npr. albuminurija, hematurija, oligurija, povišen nivo ureje/azotemija), retencija urina, često mokrenje.

Poremećaji reproduktivnog sistema

Vrlo rijetki: seksualni poremećaji/erektilna disfunkcija, abnormalna spermatogeneza (sa smanjenim brojem i/ili smanjenom pokretljivošću spermija).

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo česti: umor.

Pretrage

Vrlo česti: porast gamaglutamil-transferaze (usljed indukcije jetrenih enzima), obično bez kliničkog značaja.

Česti: porast alkalne fosfataze u krvi.

Manje česti: porast transaminaza.

Vrlo rijetki: povećanje intraokularnog pritiska, povećanje holesterola u krvi, porast lipoproteina velike gustoće, porast triglicerida u krvi. Abnormalni testovi funkcije štitnjače: smanjen L-tiroksin (slobodni tiroksin, tiroksin, trijodtironin) i povećanje tireostimulirajućeg hormona u krvi, obično bez kliničkih manifestacija, povećan prolaktin u krvi.

Nepoznato**: smanjena gustoća kostiju.

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

*Nepoznato***: Pad (povezan s Tegretolom indukovanom ataksijom, omaglicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom (vidjeti dio 4.4 Upozorenja i mjere opreza)

*U nekim zemljama Azije također prijavljene kao rijetke. Pogledati također 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza.

****Dodatne neželjene reakcije iz spontanih prijava (nepoznata učestalost)**

Bilo je izvještaja o smanjenju mineralne gustoće kostiju, osteopeniji, osteoporozu i prijelomima u bolesnika na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom. Mehanizam kojim karbamazepin utječe na metabolizam kostiju nije utvrđen.

Sve je više dokaza o povezanosti genetskih markera i pojave kožnih neželjenih reakcija kao što su SJS, TEN, DRESS, AGEP i makulopapularni osip. Kod pacijenata japanskog i evropskog porijekla, ove reakcije su bile povezane sa korištenjem karbamazepina i prisutnost HLA-A*3101 alela. Drugi marker, HLA-B*1502 je pokazao da je snažno povezana s SJS i TEN među pojedincima (etničke grupe Han Kineza i tajlandskog porijekla) i nekim drugim azijskim porijeklom (vidi poglavlja 4.2 i 4.4 za daljnje informacije).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 našoj 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 uključuju centralni nervni sistem, kardiovaskularni ili respiratorni sistem i neželjene reakcije navedene u dijelu 4.8.

Centralni nervni sistem: depresija CNS-a, dezorijentiranost, smanjen nivo svijesti, somnolencija, agitacija, halucinacije, koma, zamućen vid, poremećen govor, dizatrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, u početku hiperrefleksija, a kasnije hiporefleksija, konvulzije, psihomotorni poremećaji, mioklonus, hipotermija i midrijaza.

Respiratorni sistem: respiratorna depresija, pulmonarni edem.

Kardiovaskularni sistem: tahikardija, hipotenzija i hipertenzija, poremećaji provođenja s produženjem QRS kompleksa, sinkopa povezana sa srčanim arestom.

Probavni sistem: povraćanje, produženo gastrično pražnjenje, smanjen motilitet crijeva.

Mišićnoskeletni sistem: zabilježeni su slučajevi rabdomiolize povezane sa štetnošću karbamazepina.

Funkcija bubrega:

retencija urina, oligurija ili anurija, retencija tekućine, intoksikacija vodom zbog ADH sličnom učinku karbamazepina.

Laboratorijski nalazi:

hiponatremija, moguća metabolička acidoza, moguća hiperglikemija, povišene vrijednosti mišićne kreatinin-fosfokinaza.

Liječenje

Specifični antidot ne postoji.

Liječenje, u početku ovisi o bolesnikovom kliničkom stanju, prijem u bolnicu. Da bi se potvrdilo predoziranje karbamazepinom i utvrdila veličina predoziranja, treba izmjeriti plazmatsku koncentraciju karbamazepina.

Preporučuje se ispiranje želuca i primjena aktivnog ugljena. Odgađanje ispiranja želuca može dovesti do odgođene apsorpcije, što dovodi do relapsa tokom oporavka. Potporna medicinska njega u jedinici intenzivne njega sa srčanim praćenjem i pažljivom korekcijom neravnoteže elektrolita

Posebne preporuke

Preporučuje se hemoperfuzija sa aktivnim ugljenom. Hemodijaliza je učinkovit tretman u liječenju predoziranja karbamazepinom.

Zbog odgođene apsorpcije, drugog i trećeg dana nakon predoziranja treba očekivati relaps i pogoršanje simptoma.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici, neurotropni i psihotropni agensi; (ATC šifra: N03AF01). Derivati benzazepina.

Kao antiepileptik, njegov spektar djelovanja obuhvata: parcijalne napade (jednostavne i kompleksne) sa ili bez sekundarne generalizacije; generalizirane toničko-kloničke napade, kao i kombinacije te dvije vrste napada.

Mehanizam djelovanja karbamazepina, aktivne supstance Tegretola, razjašnjen je samo djelimično. Karbamazepin stabilizira hiperekscitirane nervne membrane, inhibira ponavljana izbijanja neurona i smanjuje sinaptičko širenje ekscitacijskih impulsa. Može se pretpostaviti da njegov glavni mehanizam djelovanja može biti sprječavanje ponavljano izbijanja akcijskih potencijala koji ovise o natriju, u depolariziranim neuronima, a preko blokade natrijskih kanala, koja ovisi o upotrebi i voltaži.

Dok se smanjenjem oslobađanja glutamata i stabilizacijom neuronskih membrana mogu uglavnom objasniti antiepileptički učinci, depresorni učinak na dopaminergično i noradrenergično provođenje impulsa mogao bi biti odgovoran za antimanična svojstva karbamazepina.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Karbamazepin se gotovo u cjelosti apsorbuje iz tableta, ali je brzina apsorpcije iz tableta relativno spora. Nakon uzimanja jedne oralne doze u obliku tableta, maksimalne se plazmatske koncentracije aktivne supstance postižu unutar 12 sati. U pogledu apsorbirane količine aktivne supstance, nema klinički značajne razlike između oralnih doziranih oblika. Nakon jedne oralne doze od

400 mg karbamazepina u obliku tableta, prosječna maksimalna koncentracija nepromijenjenog karbamazepina u plazmi iznosi otprilike 4,5 µg/ml.

Bioraspoloživost Tegretola u različitim oralnim formulacijama je između 85-100%.

Uzimanje s hranom ne utječe bitno na brzinu apsorpcije i količinu apsorbovane supstance, neovisno o dozirnom obliku Tegretola.

Ravnotežne se plazmatske koncentracije karbamazepina postižu unutar 1 do 2 sedmice, što je individualno i ovisno o autoindukciji samim karbamazepinom i heteroindukciji zbog istovremene primjene drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime, te o statusu prije liječenja, dozi i trajanju liječenja.

Različiti pripravci karbamazepina mogu imati različitu biodostupnost; kako bi se spriječilo smanjenje učinka ili rizik od probojnih napada ili prekomjerni nastanak neželjenih reakcija, bilo bi mudro izbjegavati promjenu formulacije lijeka.

Distribucija

70 do 80 % karbamazepina se veže na plazmatske bjelančevine. Koncentracija nepromijenjene supstance u cerebrospinalnom likvoru i slini odražava dio lijeka u plazmi nevezan za plazmatske bjelančevine (20 do 30 %). Koncentracije u mlijeku iznose 25 do 60 % odgovarajuće plazmatske koncentracije.

Karbamazepin prolazi kroz posteljicu. Uz pretpostavku potpune apsorpcije karbamazepina, prividni volumen distribucije karbamazepina iznosi od 0,8 do 1,9 l/kg.

Biotransformacija

Karbamazepin se metabolizira u jetri, gdje je najvažniji epoksidni put biotransformacije kojim nastaju 10,11-transdiol derivat i njegov glukuronid kao glavni metaboliti.

Utvrđeno je da je citohrom P450 3A4 glavna izoforma koja je odgovorna za stvaranje farmakološki aktivnog karbamazepin-10,11 epoksida iz karbamazepina. Utvrđeno je da je humana mikrosomalna epoksidna hidrolaza enzim koji je odgovoran za stvaranje derivata 10,11-transdiola iz karbamazepin-10,11 epoksida.

9-hidroksi-metil-10-karbamoil akridan je manje važan metabolit koji je povezan sa tim putem. Nakon pojedinačne oralne doze karbamazepina, oko 30% lijeka se pojavljuje u urinu u obliku završnih produkata epoksidnog metaboličkog puta.

Drugi važni putevi biotransformacije karbamazepina dovode do raznih monohidroksiliranih spojeva kao i do N-glukuronida karbamazepina kojeg stvara UGT2B7.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije nepromijenjenog karbamazepina nakon jedne oralne doze iznosi u prosjeku oko 36 sati, dok nakon ponavljane primjene iznosi samo 16 do 24 sata (zbog autoindukcije jetrenog sistema monooksigenaza), ovisno o dužini liječenja. U bolesnika koji istovremeno uzimaju ostale lijekove koji induciraju jetrene enzime (npr. fenitoin, fenobarbital) poluvrijeme izlučivanja iznosi prosječno 9 do 10 sati.

Prosječno poluvrijeme eliminacije 10,11-epoksid metabolita iz plazme nakon jedne oralne doze samog epoksida iznosi oko 6 sati.

Nakon primjene jedne oralne doze od 400 mg karbamazepina, 72% ga se izluči u mokraći, a 28% u stolici. Oko 2% doze se obnavlja u mokraći kao nepromijenjen lijek, a oko 1% kao farmakološki aktivni 10,11-epoksid metabolit.

Karakteristike kod bolesnika

Ravnotežne plazmatske koncentracije karbamazepina koje se smatraju "terapijskim rasponom" znatno variraju između bolesnika. Za većinu bolesnika one se kreću od 4 do 12 µL/ml, što odgovara 17-50 µmol/L. Koncentracija 10,11-epoksida (farmakološki aktivnog metabolita): oko 30% nivoa karbamazepina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (ispod 18 godina)

Zbog drugačije brzine eliminacije kod djece mogu biti potrebne veće doze karbamazepina (u mg/kg) u odnosu na odrasle, za održavanje terapijskih koncentracija.

Starija populacija (65 godina i više)

Nema podataka o tome da je farmakokinetika kod starijih osoba promijenjena u odnosu na mlađe.

Oštećenje jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih studija toksičnost pojedinačne i ponovljene doze, lokalne podnošljivosti, genotoksičnost i kancerogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja bile su nedovoljna da se isključi teratogeni učinak karbamazepina kod ljudi.

Karcinogenost

Kod štakora liječenih karbamazepinom tokom dvije godine je došlo do povećane incidence hepatocelularnih tumora u ženki i benignih tumora testisa kod mužjaka. Međutim, do danas nije bilo dokaza da ta zapažanja imaju bilo kakvu važnost za terapijsku primjenu karbamazepina kod ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Podaci dobiveni na životinjama

Kumulativni podaci iz raznih ispitivanja na miševima, štakorima i zečevima pokazuju da karbamazepin nema ili ima sasvim mali teratogeni potencijal pri dozama značajnim za čovjeka. Međutim, studije na životinjama nisu dovoljne da se isključi teratogeni efekt karbamazepina.

Objavljene studije ukazuju na to da je karbamazepin teratogen kod pacova i miševa (kraniofacijalne i malformacije ekstremiteta) sa efektima na miševima prijavljenim pri klinički relevantnim dozama.

Smanjen intrauterini rast (npr. smanjena tjelesna dužina - CRL), odložena skeletna osifikacija i smanjena fetalna težina su prijavljeni u mnogim studijama na glodarima u dostupnoj literaturi. U reproduktivnoj studiji na štakorima, kod potomaka koji doje, pokazano je smanjeno dobivanje na tjelesnoj masi pri dozama za majku od 192 mg/kg/dan.

Postoje izveštaji o neurodegenerativnim promjenama na mozgu kod potomaka izloženih karbamazepinu tokom trudnoće u studijama na glodarima objavljenih u dostupnoj literaturi. Ipak, ograničenja u dizajnu studije ukazuju da je toksikološka signifikantnost i klinička relevantnost ovih nalaza nejasna.

Plodnost

U hroničnim studijama toksičnosti, kod štakora koji su primali karbamazepin se javila atrofija testisa i aspermatogeneza povezana sa dozom. Sigurnosna granica za ovaj učinak nije poznata.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

celuloza, mikrokristalna
karmelozanatrij
silicij dioksid, koloidni, bezvodni
magnezij stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C. Zaštititi od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

50 (5x10) tableta u PVC/PE/PVDC - Alu blisteru, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novartis Farma SpA
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-1185/23, od 14.06.2024.godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 28.04.2025.