

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tegretol CR 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg karbamazepina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To zdravilo vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tegretol CR 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so rjavkasto-oranžne, ovalne, rahlo bikonveksne tablete, z oznako "ENE/ENE" na eni in oznako "CG/CG" na drugi strani tablete ter razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tegretol CR je indicirano za zdravljenje:

- epilepsije
 - parcialnih napadov z elementarno ali kompleksno simptomatiko (z izgubo zavesti ali brez nje) s sekundarno generalizacijo ali brez nje
 - generaliziranih tonično-kloničnih napadov in napadov mešanega tipa

Zdravilo Tegretol CR se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

Zdravilo Tegretol CR običajno ni učinkovito pri zdravljenju absenc (petit mal) in miokloničnih napadov (glejte poglavje 4.4).

- idiopatske nevralgije trigeminalnega živca in nevralgije trigeminalnega živca zaradi multiple skleroze (tipične ali atipične), idiopatske glosofaringealne nevralgije
- boleče diabetične nevropatije
- akutnega stanja manije in vzdrževalnega zdravljenja bolnikov z bipolarnimi afektivnimi motnjami, preprečevanje ali lajšanje ponovitev
- odtegnitvenega sindroma pri alkoholizmu

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Epilepsija

Če je le možno, se bolnika zdravi z enim zdravilom (monoterapija). Začetni odmerek naj bo manjši, nato pa se ga postopno povečuje do terapevtskega učinka. Za doseganje ustrezne kontrole epileptičnih napadov, je potrebno odmerjanje karbamazepina prilagajati glede na posameznika. Za določitev optimalnega odmerka se priporoča določanje plazemskih koncentracij učinkovine (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju epilepsije je običajno potrebna koncentracija karbamazepina v plazmi od 4 do 12 mikrogramov/mL (17 do 50 mikromolov/L).

Nenadna prekinitev zdravljenja s karbamazepinom lahko povzroči epileptični napad, zato je potrebno postopno zniževanje odmerjanja karbamazepina v obdobju 6-ih mesecev (glejte poglavje 4.4).

Dodajanje zdravila Tegretol CR k že obstoječemu antiepileptičnemu zdravljenju mora biti postopno, ob hkratnem vzdrževanju ali (če je to potrebno) prilagajanju odmerkov drugih antiepileptikov (glejte poglavje 4.5).

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek je 100 do 200 mg enkrat ali dvakrat dnevno. Dnevni odmerek se postopno povečuje, dokler se ne doseže optimalnega terapevtskega odziva. Običajni odmerek je 400 mg dvakrat ali trikrat dnevno. Pri nekaterih bolnikih so potrebni odmerki do 1600 mg dnevno.

Pediatrična populacija

Priporočeni začetni odmerek za otroke, starejše od štirih let, je 100 mg dnevno. Odmerek se lahko nato povečuje za 100 mg v tedenskih razmakih. Farmacevtska oblika (tablete) zdravila Tegretol CR ni primerna za zdravljenje otrok mlajših od šest let, zato je v nadaljevanju predstavljeno odmerjanje za otroke od šest let dalje.

Vzdrževalni odmerki: 10 do 20 mg/kg telesne mase, razdeljeni na več odmerkov, npr.

- starost od 6 do 10 let: 400 do 600 mg dnevno,
- starost od 11 do 15 let: 600 do 1000 mg dnevno,
- starost več kot 15 let: 800 do 1200 mg dnevno (enako kot odmerjanje pri odraslih).

Navečji priporočeni odmerek:

starost od 6 do 15 let: 1000 mg/dan,

starost več kot 15 let: 1200 mg/dan.

Glejte tudi poglavja 4.4, 4.5 in 5.2.

Akutno stanje manije in vzdrževalno zdravljenje bolnikov z bipolarnimi afektivnimi motnjami

Običajni odmerek je 400 do 600 mg dnevno v dveh do treh ločenih odmerkih. Izjemoma lahko bolnik prejme do 1600 mg dnevno. Pri zdravljenju akutne manije je potrebno odmerek povečevati sorazmerno hitro, pri vzdrževalnem zdravljenju bolnikov z bipolarnimi afektivnimi motnjami pa je priporočeno postopno povečevanje odmerka.

Odtegnitveni sindrom pri alkoholizmu

Običajni odmerek je 200 mg trikrat dnevno. V prvih nekaj dneh se ga lahko v hudih primerih poveča (npr. na 400 mg trikrat dnevno). Na začetku zdravljenja hudega odtegnitvenega sindroma je potrebno zdravilo Tegretol CR kombinirati s sedativnimi hipnotiki (npr. klotiazolom, oksazepamom, klordiazepoksidom). Po koncu akutne faze se zdravljenje lahko nadaljuje z zdravilom Tegretol CR kot monoterapija.

Nevralgija trigeminalnega živca in glosofaringealna nevralgija

Priporočeni začetni odmerek je 200 do 400 mg dnevno, pri starejših bolnikih (starost 65 let ali več) pa 100 mg dvakrat dnevno. Odmerek se nato postopno povečuje, dokler bolečine ne izginejo. Običajni

odmerek je 200 mg trikrat do štirikrat dnevno, največji priporočeni odmerek pa je 1200 mg/dan. Odmerek se nato postopno zmanjšuje do najmanjšega še učinkovitega vzdrževalnega odmerka. Ko bolečina popusti, je potrebno poskusiti postopno ukinjati zdravilo, dokler ne pride do ponovnega napada.

Boleča diabetična nevropatija

Pri bolnikih z bolečo diabetično nevropatijo je običajen odmerek 200 mg dvakrat do štirikrat dnevno.

Bolnike kitajske etnične skupine Han in bolnike iz tajskih etničnih skupin je potrebno pred pričetkom zdravljenja testirati za prisotnost HLA-B*1502 (če je le možno). Omenjeni alel ima namreč pomembno napovedno vrednost za tveganje za Stevens-Johnsonov sindrom, povezan s karbamazepinom (glejte informacije o genetskem testiranju in kožnih reakcijah v poglavju 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je pri določanju odmerka zdravila Tegretol CR potrebna previdnost, zaradi možnosti interakcij z drugimi zdravili in spremenjene farmakokinetike antiepileptikov.

Okvara jeter in ledvic

Podatkov o farmakokinetiki karbamazepina pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni.

Način uporabe

Tablete zdravila Tegretol CR (bodisi celo, bodisi pol tablete, če je tako predpisano) mora bolnik pogoltiti (ne sme se jih žvečiti) z nekaj tekočine (npr. kozarec vode) med jedjo ali po njej.

Zaradi počasnega, podaljšanega sproščanja učinkovine je potrebno tablete s podaljšanim sproščanjem jemati dvakrat dnevno.

Zamenjava običajnih tablet s tabletami s podaljšanim sproščanjem: klinične izkušnje so pokazale, da je potrebno pri nekaterih bolnikih ob uporabi tablet s podaljšanim sproščanjem zvečati odmerke.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na podobna zdravila (triciklični antidepresivi),
- atrioventrikularnim blok,
- depresija kostnega mozga v anamnezi,
- hepatična porfirija v anamnezi (npr. akutna intermitentna porfirija, porfirija variegata, porfirija kutanea tarda),
- uporaba karbamazepina sočasno z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Tegretol CR se lahko uporablja le pod ustreznim zdravniškim nadzorom. Pri bolnikih z boleznimi srca, jeter ali ledvic, zabeleženimi hematološkimi neželenimi učinki ob zdravljenju z drugimi zdravili in pri bolnikih, ki so v preteklosti že prejeli karbamazepin, je potrebno skrbno pretehtati koristi in morebitno tveganje zdravljenja s karbamazepinom. Bolnike je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati.

Hematološki učinki

V povezavi s karbamazepinom so poročali o agranulocitozi in aplastični anemiji. Zaradi zelo nizke incidence omenjenih zapletov, je tveganje ob zdravljenju s karbamazepinom težko oceniti. Splošno tveganje pri nezdravljeni populaciji se ocenjuje na 4,7 osebe na milijon zdravljenih letno za agranulocitozo in 2,0 osebe na milijon zdravljenih letno za aplastično anemijo.

Med zdravljenjem s karbamazepinom se lahko občasno do pogosto pojavi zmanjšanje števila trombocitov ali levkocitov. Učinki so v večini primerov prehodni in ne vodijo v aplastično anemijo ali agranulocitozo. Pred začetkom zdravljenja in občasno med njim se priporoča pregled kompletne krvne slike, vključno s trombociti (in morda tudi retikulociti in serumskim železom).

Če se število levkocitov ali trombocitov med zdravljenjem vztrajno zmanjšuje ali trajno zmanjša, je potrebno pogostejše spremljanje bolnika in njegove krvne slike (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavi levkopenija, ki je resna, napredujoča ali pa jo spremljajo klinični simptomi, kot sta vročina in boleče grlo, je potrebno zdravljenje s karbamazepinom prekiniti. Prav tako je potrebno zdravljenje s karbamazepinom prekiniti, če se pojavi izrazita depresija kostnega mozga.

Bolnike je potrebno opozoriti na pojav simptomov in znakov, ki kažejo na možno hematotoksičnost ali hepatotoksičnost, in na pojav morebitnih kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki, kot so vročina, vneto grlo, izpuščaji, razjede v ustih, podplutbe, petehije ali purpura, mora bolnik o tem čimprej obvestiti zdravnika.

Kožne reakcije

Med zdravljenjem s karbamazepinom so poročali o pojavu resnih in včasih usodnih kožnih reakcij, vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS). Ti neželeni učinki se pojavljajo pri 1 do 6 bolnikih na 10.000 novih uporabnikov v državah, kjer živijo predvsem belci. Ocenjujejo pa, da je v nekaterih azijskih državah to tveganje okoli 10-krat večje.

Bolnike je potrebno opozoriti in jim svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava kožnih reakcij. Največje tveganje za pojav SJS ali TEN je v prvih tednih zdravljenja. Če se pojavijo znaki ali simptomi SJS ali TEN (npr. hud izpuščaj, pogosto z mehurji ali lezijami sluznice) je treba zdravljenje s karbamazepinom prekiniti. Bolnike, pri katerih se pojavi resna kožna reakcija, je včasih potrebno hospitalizirati, ker so lahko ta stanja življenje ogrožajoča in se lahko končajo s smrtjo. Zgodnja diagnoza in takojšnja prekinitev zdravljenja s katerokoli učinkovino, ki lahko povzroča omenjene reakcije (SJS in TEN), omogočita najboljše rezultate nadzora in zdravljenja. Zgodnja prekinitev zdravljenja v tem primeru zagotavlja boljšo prognozo. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavil SJS ali TEN zaradi uporabe karbamazepina, se zdravljenja z zdravilom Tegretol CR ne sme nikoli več ponovno uvesti.

Farmakogenomika

Vse več je dokazov, da različni aleli HLA vplivajo na dovzetnost bolnikov za imunsko pogojene neželene učinke (glejte poglavje 4.2).

*Povezava z alelom HLA-B*1502*

V retrospektivnih študijah pri bolnikih iz kitajske etnične skupine Han in bolnikih tajskega porekla so med uporabo karbamazepine ugotovili močno korelacijo med pojavljanjem kožnih reakcij (Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN)) in prisotnostjo alela humanega levkocitnega antigena (HLA)-B*1502. Alel HLA-B*1502 se v populaciji kitajske etnične skupine Han pojavlja s frekvenco od 2 do 12 %, v tajski populaciji pa s frekvenco približno 8 %. O večji pogostnosti pojavljanja SJS (pojavlja se redko in ne samo zelo redko) poročajo iz nekaterih azijskih držav (Tajvan, Malezija in Filipini), v katerih je tudi frekvenca alela HLA-B*1502 v populaciji večja (npr. več kot 15 % pri Filipincih in v nekaterih malezijskih populacijah). V Koreji so poročali o prisotnosti tega alela pri do 2 % prebivalstva, v Indiji pa pri 6 % prebivalstva. Frekvenca alela HLA-B*1502 je zanemarljivo majhna pri vzorcih populacij oseb evropskega porekla, v več afriških populacijah, pri potomcih ameriških staroselcev, pri populacijah španskega porekla in pri Japoncih (<1 %).

V besedilu navedene frekvence alela predstavljajo odstotek tistih kromosomov v navedeni populaciji, na katerih je prisoten določen alel, kar pomeni, da je odstotek bolnikov, ki nosijo kopijo alela na vsaj enem od obeh kromosomov (to je "frekvenca nosilcev alela"), skoraj dvakrat tolikšen kot frekvenca alela. Odstotek bolnikov, pri katerih je tveganje lahko povečano, je torej skoraj dvakrat tolikšno kot frekvenca alela.

Pri bolnikih, ki izhajajo iz katere od genetsko obremenjenih populacij, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tegretol CR treba razmisliti o testiranju na prisotnost alela HLA-B*1502 (glejte spodaj Metode ugotavljanja prisotnosti alelov). Pri bolnikih, pri katerih je bila s testiranjem ugotovljena prisotnost alela HLA-B*1502, je zdravilo Tegretol CR dovoljeno uvesti le v primerih, kadar koristi zdravljenja nedvomno presegajo tveganja. Prisotnost alela HLA-B*1502 je lahko dejavnik tveganja za razvoj SJS/TEN tudi pri uporabi drugih antiepileptikov, katerih uporaba je povezana s pojavljanjem SJS/TEN. Pri bolnikih s pozitivnim testom na alel HLA-B*1502 je tako treba razmisliti o možnostih uporabe drugih sprejemljivih zdravil, ki niso povezana s pojavljanjem SJS/TEN. Presejanje ni priporočeno pri bolnikih v populacijah, v katerih je razširjenost alela HLA-B*1502 majhna in pri bolnikih, ki že jemljejo zdravilo Tegretol CR, saj je tveganje za razvoj SJS/TEN večinoma omejeno na prvih nekaj mesecev uporabe zdravila ne glede na status prisotnosti alela HLA-B*1502.

Pokazalo se je, da je odkrivanje nosilcev alela HLA-B*1502 in izogibanje zdravljenju s karbamazepinom pri teh osebah zmanjšalo pojavnost reakcij SJS/TEN, ki jih sproži karbamazepin.

*Povezava z alelom HLA-A*3101*

Prisotnost humanega levkocitnega antigena (HLA)-A*3101 je lahko dejavnik tveganja za razvoj neželenih kožnih reakcij, kot so SJS, TEN, kožni izpuščaj z eozinofilijo (DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) in makulopapulozni izpuščaj. V retrospektivnih študijah celotnega genoma pri populacijah Japoncev in prebivalcev severne Evrope so med uporabo karbamazepina ugotovili močno korelacijo med pojavljanjem hudih kožnih reakcij (SJS, TEN, DRESS, AGEP in makulopapulozni izpuščaj), in prisotnostjo alela HLA-A*3101.

Frekvenca alela HLA-A*3101 se med populacijami različnih etničnih pripadnosti zelo razlikuje in znaša približno od 2 do 5 % v evropski populaciji ter približno 10 % v japonski populaciji. Ocenjujejo, da je pri večini avstralskih, azijskih, afriških in severnoameriških populacij frekvenca tega alela manj kot 5 % z nekaj izjemami, pri katerih je frekvenca med 5 in 12 %. Frekvenco alela več kot 15 % so ocenili pri nekaterih etničnih skupinah v Južni Ameriki (v Argentini in Braziliji), v Severni Ameriki (v ZDA v državah Navajo in Sioux ter pri mehiškem plemenu Seri iz Sonore) in v južni Indiji (Tamil Nadu), medtem ko ocenjujejo, da je v drugih nativnih etničnih skupinah istih predelov frekvenca tega alela med 10 % in 15 %.

V besedilu navedene frekvence alela predstavljajo odstotek tistih kromosomov v navedeni populaciji, na katerih je prisoten določen alel, kar pomeni, da je odstotek bolnikov, ki nosijo kopijo alela na vsaj enem od obeh kromosomov (to je "frekvenca nosilcev alela"), skoraj dvakrat tolikšen kot frekvenca alela. Odstotek bolnikov, pri katerih je tveganje lahko povečano, je torej skoraj dvakrat tolikšen kot frekvenca alela.

Pri bolnikih, ki izhajajo iz katere od genetsko obremenjenih populacij (na primer pri bolnikih z Japonske in populacij bele rase, pri potomcih ameriških staroselcev, pri populacijah španskega porekla, prebivalcih južne Indije in pri ljudeh arabskega porekla), je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tegretol CR treba razmisliti o testiranju na prisotnost alela HLA-A*3101 (glejte spodaj Metode ugotavljanja prisotnosti alelov). Pri bolnikih, pri katerih je bila s testiranjem ugotovljena prisotnost alela HLA-A*3101, je zdravilo Tegretol CR dovoljeno uvesti le v primeru kadar koristi zdravljenja nedvomno presegajo tveganja. Presejanje ni priporočeno pri bolnikih, ki že jemljejo zdravilo Tegretol CR, saj je tveganje za razvoj SJS/TEN, AGEP, DRESS ali makulopapuloznega izpuščaja večinoma omejeno na prvih nekaj mesecev uporabe zdravila ne glede na status prisotnosti alela HLA-A*3101.

Omejitve genetskega presejanja

Izvidi genetskih presejalnih testiranj nikoli ne smejo nadomestiti ustreznega kliničnega vrednotenja (vigilance) in zdravljenja bolnika. Pri mnogih azijskih bolnikih, ki imajo prisoten alel HLA-B*1502 in prejemajo zdravilo Tegretol CR, ne pride do SJS/TEN, medtem ko se pri nekaterih bolnikih katerekoli etnične pripadnosti kljub negativnemu izvidu na prisotnost alela HLA-B*1502 pojavi SJS/TEN. Prav tako pri mnogih bolnikih s prisotnim alelom HLA-A*3101, ki prejemajo zdravilo Tegretol CR, ne

pride do SJS, TEN, DRESS, AGEP ali makulopapuloznega izpuščaja, medtem ko se pri nekaterih bolnikih katerekoli etnične pripadnosti kljub negativnemu izvidu na prisotnost alela HLA-A*3101 pojavijo navedene hude kožne reakcije. Vloge drugih možnih dejavnikov pri razvoju in obolevnosti zaradi hudih kožnih reakcij, kot so višina odmerka antiepileptika, rednost jemanja zdravila (komplianca), sočasna uporaba drugih zdravil, prisotnost drugih bolezni in stopnja dermatološkega spremljanja bolnikov, še niso raziskali.

Metode ugotavljanja prisotnosti alelov

Priporočljiva metoda za ugotavljanje prisotnosti alela HLA-B*1502 je tako imenovana »HLA-B*1502 genotipizacija« z visoko ločljivostjo. Test je pozitiven, če se dokaže prisotnost enega ali obeh HLA-B*1502 alelov, in negativen, če se ne zazna nobenega HLA-B*1502 alela.

Podobno se za ugotavljanje prisotnosti alela HLA-A*3101 priporoča metoda »HLA-A*3101 genotipizacija« z visoko ločljivostjo. Test je pozitiven, če se dokaže prisotnost enega ali obeh HLA-A*3101 alelov, in negativen, če se ne zazna nobenega HLA-A*3101 alela.

Druge kožne reakcije

Pojavijo se lahko blage kožne reakcije npr. lokalni makulozni ali makulopapulozni eksantem, ki pa so večinoma prehodne, nenevarne in običajno izginejo po nekaj dneh ali tednih zdravljenja z enakim ali manjšim odmerkom. Ker pa je včasih težko razlikovati med zgodnjimi znaki resnih kožnih reakcij in blagimi, prehodnimi reakcijami, je potrebno bolnike kljub temu skrbno spremljati. Če se stanje ob nadaljevanju zdravljenja poslabša, je potrebno zdravljenje nemudoma prekiniti.

Ugotovili so, da je alel HLA-A*3101 povezan s pojavom manj hudih neželenih kožnih reakcij v povezavi s karbamazepinom in lahko napove tveganje za pojav teh reakcij karbamazepina, kot sta: sindrom preobčutljivosti na antiepileptike ali blažja oblika izpuščaja (makulopapularni izpuščaj). HLA-B*1502 ne napoveduje tveganja za manj hude neželene kožne učinke karbamazepina, kot sta preobčutljivost na antiepileptike ali izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj).

Preobčutljivost

Pri uporabi karbamazepina so poročali o (takojšnjih) preobčutljivostnih reakcijah tipa I, vključno z izpuščajem, pruritusom, urtikarijo, angioedemom in anafilaksijo. Po zaužitju prvega ali naslednjih odmerkov zdravila Tegretol so pri bolnikih poročali o redkih primerih anafilaksije in angioedema, ki sta zajela grlo, glotis, ustnice in veke (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku po zdravljenju z zdravilom Tegretol pojavijo te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti in začeti zdravljenje z drugim zdravilom. Zdravljenja s karbamazepinom pa se pri teh bolnikih ne sme ponovno uvesti.

Karbamazepin lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, vključno s kožnim izpuščajem z eozinofilijo (DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), zakasnjeno večorgansko preobčutljivostjo (kaže se v različnih kombinacijah kot povišana telesna temperatura, izpuščaj, vaskulitis, limfadenopatija, pseudolinfom, artralgijska, leukopenija, eozinofilija, hepatosplenomegalija, nenormalni izvidi jetrnih testov in sindrom izginjanja žolčnih vodov (propad in izginjanje interhepatičnih žolčnih vodov). Prizadeti so lahko tudi drugi organi (npr. pljuča, ledvice, trebušna slinavka, miokard, kolon) (glejte poglavje 4.8)).

25 do 30 odstotkov bolnikov, ki so preobčutljivi za karbamazepin, je lahko preobčutljivih tudi na oksakarbazepin.

Možna je navzkrižna preobčutljivost med karbamazepinom in aromatskimi antiepileptiki (npr. fenitoinom, primidonom in fenobarbitalom).

V splošnem velja, da je potrebno ob pojavu znakov preobčutljivosti nemudoma prekiniti zdravljenje s karbamazepinom.

Konvulzije

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z napadi mešanega tipa, ki vključujejo tipične ali atipične absence, ker lahko zdravljenje s karbamazepinom sproži napade. V takem primeru je potrebno zdravljenje s karbamazepinom prekiniti.

Ob prehodu z zdravljenja s peroralnimi farmacevtskimi oblikami na zdravljenje s svečkami se lahko zveča pogostnost epileptičnih napadov.

Delovanje jeter

Med zdravljenjem s karbamazepinom je potrebno občasno spremljati vrednosti osnovnih jetrnih encimov, zlasti pri starejših bolnikih in pri bolnikih z anamnezo jetrnih bolezni. Uporaba karbamazepina pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter ni priporočljiva. Pri bolnikih s stabilno boleznijo jeter bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. Če se med zdravljenjem s karbamazepinom pojavijo novi ali poslabšajo že obstoječi klinični in laboratorijski znaki motenega delovanja jeter, jetrne poškodbe ali se pojavi aktivna bolezen jeter, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja oziroma je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Delovanje ledvic

Priporočajo se občasne preiskave urina in sečnine v krvi.

Hiponatriemija

Pri uporabi karbamazepina lahko pride do hiponatriemije. Bolnikom z znanim obolenjem ledvic povezanim z zmanjšano koncentracijo natrija in bolnikom, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki znižujejo natrij (diuretiki, zdravila povezana z nepravilnim izločanjem ADH), je pred uvedbo terapije s karbamazepinom potrebno določiti koncentracijo natrija. Koncentracijo natrija je nato treba izmeriti po približno dveh tednih in nato še v mesečnih intervalih v prvih treh mesecih zdravljenja ali glede na klinično potrebo. To velja še posebej za starejše bolnike. Če je klinično pomembno, je v primeru pojava hiponatriemije, pomemben preventivni ukrep omejitev pitja vode.

Hipotiroidizem

Karbamazepin lahko preko indukcije encimov povzroči znižanje koncentracije ščitničnih hormonov v serumu, zato bolniki s hipotiroidizmom potrebujejo višje odmerke zdravil za zdravljenje ščitnice. Zaradi prilagajanja odmerjanja zdravil za zdravljenje ščitnice, se priporoča spremljajne funkcije ščitnice.

Antiholinergični učinki

Karbamazepin deluje blago antiholinergično, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z zvišanim očesnim tlakom (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrični učinki

Med zdravljenjem s karbamazepinom se lahko klinično izrazi poprej prikrita psihoza. Pri starejših bolnikih se lahko pojavita nemir in zmedenost.

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar pa razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za karbamazepin.

Bolnike je potrebno med zdravljenjem s karbamazepinom skrbno spremljati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Endokrinološki učinki

Zaradi indukcije encimov lahko zdravilo Tegretol CR zmanjša terapevtsko delovanje peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo estrogen in/ali progesteron, zato je treba ženskam v rodni dobi svetovati, da v času zdravljenja z zdravilom Tegretol CR uporabljajo druge ustrezne metode kontracepcije.

Ženske v rodni dobi

Če se karbamazepin daje nosečnici, lahko škoduje plodu. Prenatalna izpostavljenost karbamazepinu lahko poveča tveganje za velike prirojene malformacije in druge neželene razvojne učinke (glejte poglavje 4.6).

Karbamazepin se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če se po skrbni preučitvi drugih primernih možnosti zdravljenja oceni, da so koristi večje od tveganj.

Ženske v rodni dobi morajo biti v celoti seznanjene z možnim tveganjem za plod, če bi med nosečnostjo jemale karbamazepin.

Pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom je treba pri ženski v rodni dobi razmisliti o testih nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in dva tedna po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zaradi indukcije encimov lahko karbamazepin izniči terapevtski učinek hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato je treba ženskam v rodni dobi svetovati o uporabi drugih učinkovitih metod kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se ob načrtovanju nosečnosti takoj posvetujejo z zdravnikom o prehodu na alternativno zdravljenje pred zanositvijo in pred prekinitvijo uporabe kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.6).

Če ženske v rodni dobi jemljejo karbamazepin in zanosijo ali menijo, da bi lahko bile noseče, jim je treba svetovati, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom.

Spremljanje plazemskih koncentracij

Kljub temu, da povezave med odmerkom in plazemskimi vrednostmi ter plazemskimi vrednostmi in klinično učinkovitostjo ali prenosljivostjo niso potrjene, je lahko spremljanje plazemskih koncentracij smiselno v naslednjih primerih: dramatično zvečanje pogostnosti napadov, potrditev bolnikove compliance, med nosečnostjo, pri zdravljenju otrok in mladostnikov, pri sumu na motnjo absorpcije ter pri sumu na prekomerno odmerjanje večjega števila zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšanje odmerka in prekinitev zdravljenja

Nenadna prekinitev zdravljenja s karbamazepinom lahko povzroči epileptični napad, zato je potrebno postopno zniževanje odmerjanja karbamazepina, v času 6-ih mesecev. Če je potrebna hitra prekinitev zdravljenja pri bolniku z epilepsijo, je potrebno karbamazepin nadomestiti z drugim ustreznim zdravilom.

Padci

Med zdravljenjem s karbamazepinom, se lahko pojavijo neželeni učinki (ataksija, omotičnost, somnolenca, hipotenzija, stanje zmedenosti in sedacija (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki)), zaradi katerih lahko pride do padcev in s tem do zlomov kosti ali drugih poškodb. Pri bolnikih z boleznijo, stanjem ali terapijo z zdravili, ki lahko povzročijo pojav teh neželenih učinkov se priporoča periodično izvajanje celovite ocene tveganja za padce, še posebej če gre za bolnike, ki so na dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Tegretol CR.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v eni tableti, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To zdravilo vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glavni encim, ki katalizira nastanek glavnega aktivnega presnovka, karbamazepin-10,11-epoksida, je citokrom P4503A4 (CYP3A4).

Sočasna uporaba karbamazepina in zaviralcev encima CYP3A4 ali zaviralcev epoksidihidroksilaze lahko zveča plazemske koncentracije karbamazepina ali karbamazepin-10,11-epoksida, kar lahko poveča možnost za pojav neželenih učinkov. Odmerek karbamazepina je potrebno prilagoditi temu primerno in/ali glede na izmerjene koncentracije v plazmi.

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 lahko okrepi presnovo karbamazepina, s čimer se zmanjšajo plazemske koncentracije karbamazepina in njegov terapevtski učinek. Prekinitev zdravljenja z induktorji CYP3A4 lahko zmanjša presnovo karbamazepina in s tem zvečanje njegovih plazemskih koncentracij, zato je potrebno odmerjanje karbamazepina ustrezno prilagoditi.

Karbamazepin je močan induktor CYP3A4 in drugih presnovnih encimov faze I in II encimskega sistema v jetrih, zato lahko zniža plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se pretežno presnavljajo preko CYP3A4 z indukcijo njihovih metabolitov.

Za nastanek 10,11-transdiolnega derivata iz karbamazepin-10,11-epoksida je odgovoren humani mikrosomalni encim epoksidna hidrolaza. Sočasna uporaba njegovih zaviralcev lahko zveča plazemske koncentracije karbamazepin-10,11-epoksida.

Interakcije, ki povzročijo kontraindikacije

Uporaba zdravila Tegretol CR je kontraindicirana v kombinaciji z zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO). Zdravila Tegretol CR se ne sme jemati še najmanj dva tedna po prekinitvi jemanja zaviracev MAO, ali še dlje, če klinično stanje dopušča (glejte poglavje 4.3).

Učinkovine, ki lahko zvečajo plazemske koncentracije karbamazepina

Zvečane plazemske koncentracije karbamazepina lahko povzročijo neželene učinke (npr. omotico, zaspanost, ataksijo, diplopijo), zato je potrebno ob hkratni uporabi spodaj navedenih zdravil prilagoditi odmerke karbamazepina in/ali spremljati njegove plazemske koncentracije:

- *analgetiki, protivnetna zdravila*: dekstropoksifen, ibuprofen
- *androgeni*: danazol
- *antibiotiki*: makrolidi (eritromicin, troleandomicin, josamicin, klaritromicin, ciprofloksacin)
- *antidepresivi*: dezimipramin, fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon, paroksetin, trazodon, viloksazin
- *antiepileptiki*: stiripentol, vigabatrin
- *antimikotiki*: azoli (itakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol)
Pri bolnikih, ki se zdravijo z vorikonazolom ali itakonazolom, se priporoča uporaba drugih ustreznih antiepileptikov.
- *antihistaminiki*: terfenadin
- *antipsihotiki*: olanzapin
- *tuberkulostatiki*: izoniazid
- *protivirusne učinkovine*: zaviralci proteaz, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV (ritonavir)
- *zaviralci karboanhidraze*: acetazolamid
- *zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja*: diltiazem, verapamil
- *zdravila za zdravljenje bolezni prebavil*: cimetidin, omeprazol

- *mišični relaksanti*: oksibutin, dantrolen
- *zaviralci agregacije trombocitov*: tiklopidin
- *ostale interakcije*: grenivkin sok, nikotinamid (samo pri velikih odmerkih)

Učinkovine, ki lahko zvišajo ravni aktivnega presnovekarbamazepin-10,11-epoksida v plazmi

Ker lahko povišane ravni karbamazepin-10,11-epoksida v plazmi povzročijo neželene učinke (npr. omotico, zaspanost, ataksijo, diplopijo), je treba odmerek karbamazepina ustrezno prilagoditi in/ali spremljati ravni v plazmi, kadar se uporablja sočasno s snovmi, opisanimi v nadaljevanju:

- *loksapin*
- *kvetiapin*
- *antiepileptiki*: primidon, progabid, valprojska kislina, valnoktamid, valpromid, brivaracetam.

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije karbamazepina

Ob hkratni uporabi sledečih zdravil je morda potrebno prilagoditi odmerke karbamazepina:

- *antiepileptiki*: felbamat, metosukcimid, okskarbazepin, fenobarbiton, fensukcimid, fenitoin (v izogib zastrupitvi s fenitoinom in subterapevtskim odmerkom karbamazepina, je priporočljivo prilagoditi odmerek fenitoina na 13 mikrogramov/ml preden dodamo k zdravljenju še karbamazepin), fosfenitoin, primidon in (čeprav si podatki delno nasprotujejo) verjetno tudi klonazepam
- *antineoplastična zdravila*: cisplatin ali doksorubicin
- *tuberkulostatiki*: rifampicin
- *bronhodilatatorji ali antiastmatična zdravila*: teofilin, aminofilin
- *dermatološka zdravila*: izotretionin
- *ostale interakcije*: zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)

Vpliv karbamazepina na plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil

Karbamazepin lahko zmanjša plazemske koncentracije, lahko zmanjša ali celo izniči delovanje nekaterih zdravil. Odmerjanje spodaj navedenih zdravil je morda potrebno prilagoditi kliničnim razmeram:

- *analgetiki, protivnetna zdravila*: buprenorfin, metadon, paracetamol (dolgoročno odmerjanje karbamazepina s paracetamolom (acetaminofenom) je lahko povezano s hepatotoksičnostjo), fenazon (antipirin), tramadol, buprenorfin
- *antibiotiki*: doksiciklin, rifabutin
- *antikoagulansi*: peroralni antikoagulansi (npr. varfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban)
- *antidepresivi*: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, triciklični antidepresivi (npr. imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin),
- *antiemetiki*: aprepitant
- *antiepileptiki*: klobazam, klonazepam, etosukcimid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valprojska kislina, zonisamid

V izogib zastrupitvi s fenitoinom in subterapevtskim odmerkom karbamazepina, je priporočljivo prilagoditi odmerek fenitoina na 13 mikrogramov/ml preden dodamo k zdravljenju še karbamazepin. Poročali so o zvečanih in zmanjšanih plazemskih koncentracijah fenitoina in redko o zvečanih plazemskih koncentracijah mefenitoina.

- *antimikotiki*: itrakonazol, vorikonazol

Pri bolnikih, ki se zdravijo z vorikonazolom ali itrakonazolom, se priporoča uporaba drugih ustreznih antiepileptikov.

- *antihelmintiki*: prazikvantel, albendazol

- *antineoplastična zdravila*: imatinib, ciklofosfamid, lapatinib, temsirolimus

- *antipsihotiki*: klozapin, haloperidol in bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprazidon, aripiprazol, paliperidon

- *protivirusne učinkovine*: zaviralci proteaz, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV (npr. indinavir, ritonavir, sakvinavir)

- *anksiolitiki*: alprazolam, midazolam

- *bronhodilatatorji ali antiastmatična zdravila*: teofilin

- *zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja*: zaviralci kalcijevih kanalčkov iz skupine dihidropiridinov (npr. felodipin), digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin

- *kontraceptivi*: hormonski kontraceptivi (razmisliti je potrebno o drugih ustreznih metodah kontracepcije, ker karbamazepin lahko povzroči neučinkovitost hormonskih kontraceptivov))

- *kortikosteroidi*: kortikosteroidi (npr. prednizolon, deksametazon)

- *zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije*: tadalafil

- *imunosupresivi*: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus

- *ščitnični hormoni*: levotiroksin

- *ostale interakcije*: zdravila, ki vsebujejo estrogene in/ali progesterone

Kombinacije, ob katerih je potrebna posebna previdnost

Sočasna uporaba karbamazepina in levetiracetama zveča toksičnost karbamazepina.

Sočasna uporaba karbamazepina in izoniazida zveča jetrno toksičnost izoniazida.

Sočasna uporaba bodisi karbamazepina in litija ali metoklopramida bodisi karbamazepina in antipsihotikov (haloperidol, tioridazin) lahko okrepi nevrološke neželene učinke (v kombinaciji z antipsihotiki tudi pri terapevtskih plazemskih koncentracijah).

Sočasno zdravljenje s karbamazepinom in nekaterimi diuretiki (hidroklorotiazid, furosemid) lahko povzroči simptomatsko hiponatriemijo.

Karbamazepin lahko oslabi delovanje nedepolazirajočih mišičnih relaksantov (npr. pankuronija). Njihove odmerke je potrebno zvečati, bolnike pa skrbno spremljati, saj obstaja možnost hitrejši izzvenitve mišično relaksantnega delovanja od pričakovane.

Izogibati se moramo sočasni uporabi alkohola in zdravila Tegretol CR, saj lahko sočasna uporaba poveča učinek alkohola.

Sočasna uporaba karbamazepina in direktno delujočih peroralnih antikoagulantov (rivaroksabana, dabigatrana, apiksabana ali edoksabana) lahko povzroči znižanje koncentracije direktno delujočih peroralnih antikoagulantov v plazmi, kar pomeni tveganje za trombozo. Če je sočasna uporaba navedenih učinkovin nujna, je iz navedenega razloga priporočeno skrbno spremljanje bolnika glede znakov in simptomov tromboze.

Motnje seroloških testov

Karbamazepin lahko povzroči lažno pozitivne koncentracije perfenazina pri analizi s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (*HPLC-high-performance liquid chromatography*) zaradi interference.

Karbamazepin in njegov metabolit 10,11-epoksid lahko data lažno pozitivne rezultate za triciklične antidepresive pri fluorescenčno polarizirani metodi določanja imunovsebnosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Karbamazepin se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če se po skrbni preučitvi drugih primernih možnosti zdravljenja oceni, da so koristi večje od tveganj. Ženska mora biti v celoti seznanjena s tveganjem za morebitno poškodbo plodu pri jemanju karbamazepina med nosečnostjo in ga razumeti ter se zavedati pomembnosti načrtovanja morebitne nosečnosti. Pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom je treba pri ženskah v rodni dobi razmisliti o testih nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in dva tedna po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zaradi indukcije encimov lahko karbamazepin izniči terapevtski učinek hormonskih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.5), zato je treba ženskam v rodni dobi svetovati o uporabi drugih učinkovitih metod kontracepcije. Uporabljati mora vsaj eno učinkovito metodo kontracepcije (na primer intrauterini) ali dve dopolnilni obliki kontracepcije, vključno s pregradno metodo. Pri izbiri metode kontracepcije je treba v vsakem primeru oceniti posamezne okoliščine in v pogovor vključiti bolnika.

Nosečnost

Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno

Zdravnik specialist mora vse ženske v rodni dobi, ki se zdravijo z antiepileptiki, še zlasti pa ženske, ki načrtujejo nosečnost, in nosečnice seznaniti z možnimi tveganji za plod, ki jih povzročajo epileptični napadi in zdravljenje z antiepileptiki.

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptiki, ki lahko povzroči epileptične napade z možnimi hudimi posledicami za žensko in nerojenega otroka.

Kadar je le mogoče, je za zdravljenje epilepsije v nosečnosti primernejša monoterapija, saj je lahko terapija z več antiepileptiki, odvisno od zadevnih epileptikov, povezana z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot monoterapija.

Tveganja, povezana s karbamazepinom

Zdravilo Tegretol CR prehaja skozi placento pri ljudeh. Prenatalna izpostavljenost karbamazepinu lahko poveča tveganja za prirojene malformacije in druge neželene razvojne učinke. Pri ljudeh je izpostavljenost karbamazepinu med nosečnostjo povezana s pogostnostjo večjih malformacij, ki je dva- do trikrat višja od pogostnosti v splošni populaciji, ki znaša 2–3 %. Pri potomcih žensk, ki so med nosečnostjo jemale karbamazepin, so poročali o malformacijah, kot so okvare nevralne cevi (spina bifida), kraniofacialne okvare, kot je heiloshiza/palatoshiza, srčno-žilne malformacije, hipospadija, hipoplazija prstov in druge anomalije, ki vključujejo različne telesne sisteme. Za te malformacije se priporoča poseben prenatalni nadzor. Pri otrocih, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so

med nosečnostjo jemale karbamazepin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, so poročali o motnji razvoja živčevja. Študije, ki obravnavajo tveganje za motnje razvoja živčevja pri otrocih, izpostavljenih karbamazepinu med nosečnostjo, si nasprotujejo, zato tveganja ni mogoče izključiti.

Karbamazepin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če se po skrbni preučitvi drugih primernih možnosti zdravljenja oceni, da so koristi večje od tveganj. Ženska mora biti v celoti seznanjena s tveganji jemanja karbamazepina med nosečnostjo in jih razumeti.

Dokazi kažejo, da je tveganje za malformacije pri karbamazepinu lahko odvisno od odmerka. Če se na podlagi skrbne ocene tveganj in koristi ugotovi, da ni primerna nobena druga možnost zdravljenja in se zdravljenje s karbamazepinom nadaljuje, je treba uporabiti monoterapijo in najmanjši učinkoviti odmerek karbamazepina, priporoča se tudi spremljanje ravni v plazmi. Plazemsko koncentracijo je mogoče ohranjati na spodnji strani terapevtskega območja od 4 do 12 mikrogramov/ml, če se epileptični napadi nadzorujejo.

Poročali so, da nekateri antiepileptiki, kot je karbamazepin, znižujejo ravni folata v serumu. To pomanjkanje lahko prispeva k večji pojavnosti prirojenih okvar pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo. Pred in med nosečnostjo se priporoča dodajanje folne kisline. Za preprečevanje hemoragičnih motenj pri potomcih se priporoča tudi, da se materi v zadnjih tednih nosečnosti in tudi novorojenčku daje vitamin K1.

Če ženska načrtuje zanositev, si je treba pred zanositvijo in prekinitvijo uporabe kontracepcijskih sredstev prizadevati za prehod na ustrezno alternativno zdravljenje. Če ženska, ki jemlje karbamazepin, zanosi, jo je treba napotiti k zdravniku specialistu, da ponovno oceni zdravljenje s karbamazepinom in preuči možnosti alternativnega zdravljenja.

Na podlagi podatkov Severno Ameriškega registra nosečnic, je bila stopnja hudih kongenitalnih malformacij (definiranih kot strukturne abnormalnosti, ki so pomembne s kirurškega, medicinskega ali kozmetičnega stališča), diagnosticiranih v 12 tednih po porodu, 3 % (95-odstotni IZ 2,1-4,2 %) med materami, ki so bile izpostavljene karbamazepinu v monoterapiji v prvem trimesečju nosečnosti v primerjavi z 1,1 % (95-odstotni IZ 0,35-2,5 %) med materami, ki niso jemale nobenega zdravila za zdravljenje epilepsije (relativno tveganje 2,7; 95-odstotni IZ 1,1-7,0 %).

Novorojenčki

Poročali so o nekaj primerih konvulzij in/ali depresije dihanja pri novorojenčkih v povezavi z uporabo karbamazepina in drugih antiepileptikov pri materah. V povezavi z uporabo karbamazepina pri materah so poročali tudi o nekaj primerih bruhanja, driske in/ali slabšega hranjenja pri novorojenčkih. Omenjene reakcije so lahko sestavni del odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih.

Podatki pri živalih

Študije na različnih vrstah živali kažejo, da karbamazepin nima oziroma ima zelo majhen teratogeni potencial pri odmerkih pomembnih za človeka. Vendar pa študije na živalih niso dovolj zanesljiv dokaz, da bi lahko izključili teratogeni učinek karbamazepina (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Karbamazepin prehaja v materino mleko, kjer doseže približno 25 do 60 % plazemskih koncentracij. Potrebno je pretehtati prednosti dojenja v primerjavi z majhno možnostjo pojava neželenih učinkov pri dojenčku. Matere, ki prejemajo karbamazepin, lahko dojijo, vendar pa je potrebno dojenčke, zaradi možnih neželenih učinkov (npr. pretirana zaspanost, kožne alergične reakcije), skrbno spremljati. Poročali so o pojavu holestatskega hepatitisa pri novorojenčkih izpostavljenih karbamazepinu pred rojstvom (med nosečnostjo) in/ali med dojenjem. Dojene dojenčke, katerih matere se zdravijo s karbamazepinom, je treba skrbno spremljati za pojav hepatobiliarnih neželenih učinkov.

Plodnost

Obstajajo zelo redka poročila o motnjah plodnosti pri moških in nenormalni spermatogenezi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tegretol CR ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zlasti na začetku zdravljenja z zdravilom Tegretol CR in pri urejanju odmerka, so poročali, da je bolnikova sposobnost, da reagira lahko ovirana zaradi njegovega zdravstvenega stanja, ki se lahko kaže kot epileptični napad z neželenimi učinki vključno z omotico, zaspanostjo, ataksijo, motnjami akomodacije in zameglejnim vidom.

Bolnike je potrebno poučiti, da morajo biti med vožnjo ali pri upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Zlasti ob začetku zdravljenja, ob prevelikih začetnih odmerkih in pri starostnikih se pogosto ali zelo pogosto pojavijo nekateri neželeni učinki, kot so neželeni učinki na osrednje živčevje (omotica, glavobol, ataksija, zaspanost, šibkost, diplopija), prebavne motnje (navzea, bruhanje) in kožne alergične reakcije.

Z odmerki povezani neželeni učinki običajno izzvenijo v nekaj dneh, bodisi spontano bodisi po zmanjšanju odmerka. Pojav neželenih učinkov na osrednje živčevje lahko kaže na relativno preveliko odmerjanje ali izrazito nihanje plazemskih koncentracij. V takem primeru se priporoča spremljanje plazemskih koncentracij.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih zaznali v kliničnih preskušanjih in na podlagi virov iz obdobja po prihodu zdravila na trg, so naštet po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Pri tem razvrstitev posameznega neželenega učinka v ustrezno kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>pogostnost neznana</i>	reaktivacija infekcije s humanim herpes virusom 6 **
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>zelo pogosti</i>	levkopenija
<i>pogosti</i>	trombocitopenija, eozinofilija
<i>redki</i>	levkocitoza, limfadenopatija
<i>zelo redki</i>	agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, aplazija eritrocitov, anemija, megaloblastna anemija, retikulocitoza, hemolitična anemija
<i>pogostnost neznana</i>	depresija kostnega mozga **
Bolezni imunskega sistema	
<i>redki</i>	zakasnjena večorganska preobčutljivost, ki se kaže v različnih kombinacijah kot povišana telesna temperatura, izpuščaj, vaskulitis, limfadenopatija, psevdolinfom, artralgiya, levkopenija, eozinofilija, hepatosplenomegalija, nenormalni jetrni testi in sindrom izginjanja

	žolčnih vodov (propad ali izginjanje interhepatičnih žolčnih vodov). Prizadeti so lahko tudi drugi organi (npr. pljuča, ledvice, trebušna slinavka, miokard, kolon).
<i>zelo redki</i>	anafilaktična reakcija, angioedem, hipogamaglobulinemija
Bolezni endokrinega sistema	
<i>pogosti</i>	edem, zastoj tekočine, zvečanje telesne mase, hiponatriemija in zmanjšana osmolarnost krvi zaradi antidiuretičnemu hormonu podobnega učinka, ki v redkih primerih vodi v zastrupitev z vodo, ki jo spremljajo letargija, bruhanje, glavobol, zmedenost in nevrološke motnje
<i>zelo redki</i>	galaktoreja, ginekomastija
<i>pogostnost neznana</i>	hiperamonemija
Presnovne in prehranske motnje	
<i>redki</i>	pomanjkanje folne kisline, zmanjšan apetit
<i>zelo redki</i>	akutna porfirija (akutna intermitentna porfirija in porfirija variegata), neakutna porfirija (porfirija kutanea tarda)
Psihiatrične motnje	
<i>redki</i>	halucinacije (vidne ali slišne), depresija, agresija, nemir, vznemirjenost, zmedenost
<i>zelo redki</i>	aktivacija psihoze
Bolezni živčevja	
<i>zelo pogosti</i>	ataksija, vrtoglavica, zaspanost
<i>pogosti</i>	diplopija, glavobol
<i>občasni</i>	nenormalni neprostovoljni gibi (npr. tremor, asteriksis, distonija, trzaji), nistagmus
<i>redki</i>	diskinezija, motnje očesnega gibanja, motnje govora (dizartrija, nerazločen govor), horeoatetoz, periferna nevropatija, parestezija in pareza
<i>zelo redki</i>	maligni nevroleptični sindrom, aseptični meningitis z mioklonusom in periferno eozinofilijo, motnje okusa
<i>pogostnost neznana</i>	sedacija, motnje spomina **
Očesne bolezni	
<i>pogosti</i>	motnje akomodacije (npr. zamegljen vid)
<i>zelo redki</i>	zamotnjenost leče, konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>zelo redki</i>	motnje sluha (npr. tinitus, hiperakuza, hipoakuza, spremembe v zaznavanju višine zvoka)
Srčne bolezni	
<i>redki</i>	motnje prevodnosti v srcu
<i>zelo redki</i>	aritmija, atrioventrikularni blok s sinkopo, bradikardija, zastojno srčno popuščanje, poslabšanje koronarne bolezni srca
Žilne bolezni	
<i>redki</i>	hipotenzija ali hipertenzija
<i>zelo redki</i>	cirkulatorni kolaps, embolija (npr. pljučna embolija), tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>zelo redki</i>	preobčutljivost pljuč, ki se kaže z vročino, dispnejo, pljučnico

Bolezni prebavil	
<i>zelo pogosti</i>	bruhanje, navzea
<i>pogosti</i>	suha usta
<i>občasni</i>	driska, zaprtje
<i>redki</i>	abdominalna bolečina
<i>zelo redki</i>	pankreatitis, glositis, stomatitis,
<i>pogostnost neznana</i>	kolitis **
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>redki</i>	holestatski, parenhimski (hepatocelularni) ali mešani hepatitis, sindrom izginjanja žolčnih vodov, zlatenica
<i>zelo redki</i>	odpoved jeter, granulomatozni hepatitis
Bolezni imunskega sistema	
<i>pogostnost neznana</i>	kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) **
Bolezni kože in podkožja	
<i>zelo pogosti</i>	urtikarija (lahko huda), alergijski dermatitis
<i>občasni</i>	eksfoliativni dermatitis
<i>redki</i>	sistemski eritematozni lupus, pruritus
<i>zelo redki</i>	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza, fotosenzitivnost, multiformni eritem, nodozni eritem, spremenjena pigmentacija kože, purpura, akne, hiperhidroza, alopecija, hirsutizem
<i>pogostnost neznana</i>	akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), lihenoidna keratoza, onihomadeza **
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>redki</i>	mišična šibkost
<i>zelo redki</i>	motnje presnove kosti (zmanjšana koncentracija kalcija v plazmi in 25-hidroksikalciferola v krvi), kar vodi v osteomalacijo/osteoporozo, artralgijska bolečina v mišicah, mišični krči
<i>pogostnost neznana</i>	zlom **
Bolezni sečil	
<i>zelo redki</i>	tubulointersticijski nefritis, odpoved ledvic, okvara ledvic (npr. albuminurija, hematurija, oligurija in zvečane ravni sečnine v krvi/azotemija), zastoj urina, pogosto uriniranje
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>zelo redki</i>	spolne motnje/impotenca, nenormalna spermatogeneza (z zmanjšanim številom in/ali gibljivostjo semenčic)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>zelo pogosti</i>	utrujenost
Preiskave	
<i>zelo pogosti</i>	zvišana koncentracija gama-glutamilttransferaze (zaradi indukcije jetrnih encimov), ponavadi ni klinično pomembno
<i>pogosti</i>	zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi
<i>občasni</i>	zvišana koncentracija transaminaze
<i>zelo redki</i>	zvišan intraokularni tlak, zvišan holesterol v krvi, zvišane koncentracije HDL, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi, nenormalni testi delovanja ščitnice (zmanjšana koncentracija

	L-tiroksina (prostega tiroksina, tiroksina in trijodotironina) in zvečana koncentracija ščitnično stimulirajočega hormona, ponavadi brez kliničnih znakov), zvečana koncentracija prolaktina v krvi
<i>pogostnost neznana</i>	zmanjšana kostna gostota **
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
<i>pogostnost neznana</i>	padci (vključno z ataksijo, omotico, somnolenco, hipotenzijo, stanjem zmedenosti in sedacijo) **

* V nekaterih azijskih državah opisan tudi kot redek. Glejte poglavje 4.4.

** O neželenih učinkih iz spontanih poročil so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg. Izhajajo iz spontanich poročil in iz literaturnih primerov, pri katerih ni vedno mogoče zanesljivo določiti njihove pogostnosti, in je zato opredeljena kot neznana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Navedeni znaki in simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo osrednje živčevje, srce in ožilje, dihalna in neželene učinke navedene v poglavju 4.8.

Osrednje živčevje

depresija osrednjega živčevja (dezorientacija, zmanjšana stopnja prisebnosti, somnolenca, agitacija, halucinacije, koma), zamegljen vid, nerazločen govor, dizartrijska, nistagmus, ataksija, diskinezija, začetna hiperrefleksija, kasnejša hiporefleksija, konvulzije, psihomotorične motnje, mioklonus, hipotermija, midriaza

Dihala

depresija dihanja, pljučni edem

Srce in ožilje

tahikardija, hipotenzija in včasih hipertenzija, motnje prevajanja z razširitvijo QRS kompleksa, sinkopa v povezavi z odpovedjo srca

Prebavila

bruhanje, upočasnjeno praznjenje želodca, upočasnjeno gibanje črevesja

Mišično-skeletni sistem

rabdomioliza v povezavi s toksičnostjo karbamazepina.

Sečila

zastoj urina, oligurija ali anurija, zadrževanje tekočine, zastrupitev z vodo zaradi antidiuretičnemu hormonu podobnega učinka karbamazepina

Preiskave

hiponatriemija, lahko metabolna acidoza, hiperglikemija, zvečane ravni kreatin-fosfokinaze

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni.

Zdravljenje je odvisno od kliničnega stanja bolnika. Potrebna je hospitalizacija. Za potrditev zastrupitve s karbamazepinom in določitev njenega obsega so potrebne meritve plazemskih koncentracij.

Potrebno je izpiranje želodca in dajanje aktivnega oglja. Upočasnjeno praznjenje želodca lahko zakasni absorpcijo, kar lahko poslabša stanje med okrevanjem. Potrebno je podporno zdravljenje na enoti intenzivne terapije s spremljanjem delovanja srca in vzpostavitev ravnovesja elektrolitov.

Posebna priporočila

Priporoča se hemoperfuzija z aktivnim ogljem. Hemodializa je učinkovita metoda zdravljenja prevelikega odmerjanja karbamazepina.

Zaradi upočasnjene absorpcije se lahko drugi in tretji dan po prevelikem odmerku pričakuje poslabšanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF01

Kot antiepileptik deluje na parcialne napade (enostavne in kompleksne) s sekundarno generalizacijo ali brez nje, generalizirane tonično-klonične napade in na kombinacije teh napadov.

Karbamazepin je kot nevrotropna učinkovina klinično učinkovit pri številnih nevroloških motnjah. Tako preprečuje paroksizmalne napade bolečine pri idiopatski in sekundarni nevralgiji trigeminalnega živca.

Karbamazepin je kot psihoaktivna učinkovina klinično učinkovit tako pri zdravljenju afektivnih motenj, kot je akutna manija, kot tudi pri vzdrževalnem zdravljenju (manično depresivnih) bipolarnih afektivnih motenj, bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z antipsihotiki, antidepresivi ali litijem, v kombinaciji z antipsihotiki pri ekscitaciji shizoafektivne psihoze in pri hitro izmenjujočih se epizodah.

Mehanizem delovanja karbamazepina je le delno poznan. Karbamazepin stabilizira pretirano vzdražene mebrane nevronov, inhibira njihovo ponavljajoče se proženje in zmanjša sinaptični prenos ekscitatornih impulzov. Njegov najverjetneje glavni mehanizem delovanja je preprečevanje ponavljajočega se proženja od natrija odvisnih akcijskih potencialov v depolariziranih nevronih z blokado napetostnih natrijevih kanalčkov.

Zmanjšanje sproščanja glutamata in stabilizacija membran nevronov sta najverjetneje odgovorna predvsem za antiepileptične učinke, zaviranje sproščanja dopamina in noradrenalina pa za učinek preprečevanja manije karbamazepina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Karbamazepin se absorbira skoraj v celoti. Absorpcija je sorazmerno počasna. Koncentracija karbamazepina v plazmi je največja 12 ur po zaužitju zdravila. Med peroralnimi oblikami ni bistvenih razlik glede količine absorbirane učinkovine. Po zaužitju 400 mg karbamazepina je največja koncentracija v plazmi približno 4,5 µg/ml.

Največje plazemske koncentracije pri aplikaciji tablet s podaljšanim sproščanjem, apliciranih v enem ali več odmerkih, so v primerjavi s tabletami z običajnim sproščanjem manjše za 25 %. Največje koncentracije se doseže v 24 urah. Tablete s podaljšanim sproščanjem pomembno zmanjšajo nihanje koncentracij, čeprav c_{min} v ravnotežnem stanju ni bistveno zmanjšana. Nihanje plazemskih koncentracij pri dvakrat dnevnem odmerjanju je majhno. Biološka uporabnost tablet s podaljšanim sproščanjem je približno 15 % manjša, kot pri ostalih peroralnih oblikah.

Karbamazepin doseže stanje ravnotežja plazemskih koncentracij v 1 do 2 tednih, odvisno od posameznikove avtoindukcije mikrosomalnih encimov v jetrih s karbamazepinom in heteroindukcije z drugimi zdravili, zdravstvenega stanja pred pričetkom zdravljenja, odmerjanja in trajanja zdravljenja.

Koncentracije karbamazepina v ravnotežjem stanju, ki veljajo za terapevtske, so zelo individualne. Pri večini bolnikov so med 4 do 12 µg/ml oziroma 17 do 50 µmol/l. Koncentracije karbamazepin-10,11-epoksida (farmakološko aktivnega presnovka) so približno na ravni 30 % koncentracij karbamazepina.

Hrana nima bistvenega vpliva na hitrost in obseg absorpcije, ne glede na farmacevtsko obliko.

Porazdelitev

Ob domnevno popolni absorpciji karbamazepina je navidezni volumen porazdelitve med 0,8 in 1,9 l/kg. Karbamazepin prehaja preko posteljice.

Na beljakovine plazme se veže od 70 % do 80 % karbamazepina. Koncentracija učinkovine v likvorju in slini je odraz deleža proste učinkovine v plazmi (od 20 % do 30 %). Koncentracija karbamazepina v materinem mleku je običajno od 25 % do 60 % vrednosti koncentracije v plazmi.

Biotransformacija

Karbamazepin se presnavlja v jetrih. Najpomembnejša presnovna pot je epoksidna, pri kateri nastaneta kot glavna presnovka 10,11-transdiolni presnovek in njegov glukuronid. Najpomembnejši encim, odgovoren za nastanek farmakološko aktivnega karbamazepin-10,11-epoksida, je citokrom P450 3A4. Mikrosomalna epoksidna hidrolaza je odgovorna za nastanek 10,11-transdiolnega presnovka iz karbamazepin-10,11-epoksida. Manj pomemben presnovek te poti je 9-hidroksi-metil-10-karbamoilakridan. Po enkratnem odmerku karbamazepina je v urinu 30 % učinkovine v obliki končnih produktov epoksidacije. Pri drugih pomembnih presnovnih poteh nastanejo različne monohidroksilirane učinkovine, pa tudi karbamazepin N-glukoronid, ki ga tvori UGT2B7.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja nespremenjenega karbamazepina je po enkratnem odmerku približno 36 ur. Pri večkratnem odmerjanju se razpolovna doba izločanja zaradi indukcije mikrosomalnih encimov jeter zmanjša na 16 do 24 ur (avtoindukcija jetrnega monoooksigenaznega sistema), odvisno od dolžine zdravljenja. Pri bolnikih, ki hkrati prejemajo druga zdravila, ki inducirajo mikrosomske encime jeter (fenitoin, fenobarbital), je razpolovna doba izločanja od 9 do 10 ur.

Razpolovna doba izločanja 10,11-epoksidnega presnovka iz plazme je po enkratnem peroralnem odmerku približno 6 ur.

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg karbamazepina se 72 % učinkovine izloči z urinom, 28 % pa z blatom. Približno 2 % odmerka se izloči z urinom v obliki nespremenjene učinkovine, 1 % pa v obliki farmakološko aktivnega 10,11-epoksidnega presnovka.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Otroci, zaradi hitrejšega izločanja karbamazepina, potrebujejo večje odmerke kot odrasli (v mg/kg telesne mase) (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Podatkov o spremenjeni farmakokinetiki karbamazepina pri starostnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki ni.

Okvara jeter in ledvic

Podatkov o farmakokinetiki karbamazepina pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih ali ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Genotoksičnost

V različnih študijah mutagenosti na bakterijah in sesalcih, se karbamazepin ni izkazal kot genotoksičen.

Kancerogenost

Pri podganah, ki so jih dve leti zdravili s karbamazepinom so zabeležili zvečano incidenco tumorjev jeter pri samicah in benignih intersticijskih tumorjev testisov pri samcih. Vendar pa ni dokazov, da je pojav značilen tudi za uporabo karbamazepina v terapevtskih odmerkih pri ljudeh.

Reproduktivna toksičnost

Kumulativni dokazi iz različnih študij na živalih (miši, podgane in zajci) kažejo, da karbamazepin nima oziroma ima zelo majhen teratogeni potencial pri odmerkih pomembnih za človeka. Vendar pa študije na živalih niso zadostne, da bi lahko izključili teratogeni učinek karbamazepina. V študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja podgan, so dojeni mladiči podganjih samic, ki so prejemale odmerke 192 mg/kg/dan, počasneje pridobivali telesno maso.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
etilceluloza (E462)
mikrokristalna celuloza (E460)
30 odstotna disperzija poliakrilata
magnezijev stearat (E470b)
premreženi natrijev karmelozat (E466)
smukec (E553b)
natrijev lavrilsulfat (E487)
cetil alkohol

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
makrogolglicerol hidroksistearat

smukec (E553b)
titanov dioksid (E 171)
železov oksid rumeni (E 172)
železov oksid rdeči (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 tabletami s podaljšanim sproščanjem (3 x 10 tablet s podaljšanim sproščanjem v PVC/PE/PVDC/Al pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Dodatne informacije

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Verovškova ul. 57
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01504/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 29. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 10. 2024