

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ериал®/Епиал 200 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 200 mg карбамазепин.

За целосна листа на ексципиенти, видете 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- **Таблети**

Епиал се бели, тркалезни, биконвексни таблети, со пресечна линија на едната страна. Таблетите можат да се поделат на два еднакви дела.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Епилепсија – генерализирани тонично-клонични и парцијални напади.

Забелешка: Карбамазепин обично не е ефикасен кај апсенси-напади (петит мал) и кај миоклонични напади. Уште повеќе, кај пациенти со атипични апсенси, нападите можат да егзацерираат.

Пароксизмална болка на тригеминална невралгија.

За профилакса на манично-депресивни психози кај пациенти кои не реагираат на терапијата со литиум.

4.2 Дозирање и начин на примена

Епиал се употребува орално, вообичаено во две или три поединечни дози. Епиал таблетите се земаат после или помеѓу оброците, со малку течност, на пример чаша вода.

Пред да се започне третманот со Епиал, кај одредени популациски групи (Хан Кинези, Таи) се препорачува скрининг за HLA-B*1502, затоа што овој алел јасно го предвидува ризикот од појава на Стивен- Џонсонов синдром при употреба на карбамазепин (погледнете ги информациите за генетски тестирања и кутани реакции во делот 4.4).

Епилепсија:

Дозата на карбамазепин треба да се прилагоди според потребите на пациентот за да се постигне соодветна контрола на нападите. Од помош би било мониторирање на концентрацијата на карбамазепинот во плазмата за да се процени оптималната доза. При третман на епилепсија, дозата на карбамазепин треба да обезбеди вкупна концентрација на карбамазепин во плазмата од околу 4 до 12 микрограми/mL (17 до 50 микромоли/L) (погледнете го делот предупредувања и мерки на претпазливост).

Возрасни: Кај сите формулации на карбамазепин се препорачува постепено зголемување на дозата и прилагодување на дозата на индивидуалните потреби на пациентот. Препорачаната почетна доза е 100-200 mg на карбамазепин еднаш или двапати на ден. Дневната доза



постепено се зголемува се до постигнување на оптимален терапевтски одговор, обично до 800-1200 mg на ден. Кај некои пациенти може да е потребна до 1600 или дури и до 2000 mg на ден. *Постари пациенти:* Поради можноста од интеракции со други лекови, потребна е претпазливост при одредување на дозата на карбамазепин кај постарите пациенти.

Деца и адолесценти: Кај сите формулации на карбамазепин се препорачува постепено зголемување на дозата и прилагодување на дозата на индивидуалните потреби на пациентот.. Вообичаената доза изнесува 10-20 mg/kg телесна тежина дневно, поделена во неколку дози. Таблетите Епиал не се препорачуваат кај многу млади деца..

5 до 10 години: 400 - 600 mg дневно (2-3 таблети од 200 mg дневно, поделени во неколку поединечни дози).

10 до 15 години: 600 - 1000 mg дневно (3-5 таблети од 200 mg дневно, поделени во неколку поединечни дози).

Над 15 години: 800 до 1200 mg (доза како кај возрасни)

Максимална препорачана доза

До 6-годишна возраст: 35 mg/kg/дневно

Од 6 до 15 години: 1000 mg/ дневно

Над 15 години: 1200 mg/ дневно

Се препорачува антиепилептиците да се употребува како монотерапија, но и при политерапија се препорачува истото зголемување на дозата.

Кога се додава Епиал во постојната антиепилептична терапија, додавањето треба да биде постепено или, ако е потребно, може да се приспособи дозата на другиот антиепилептик (видете 4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција).

Тригеминална невралгија:

Постепено се зголемува почетната доза од 200-400 mg на ден сè додека не исчезне болката (вообичаено при 200 mg 3-4 пати на ден). Кај повеќето пациенти дозата од 200 mg 3-4 пати на ден е доволна за да исчезне болката. Понекогаш може да бидат потребни и дози од 1600 mg. Откога ќе исчезне болката дозата треба постепено да се намалува до најниското можно ниво на одржување. Максимална препорачана доза е 1200 mg/дневно.

По исчезнување на болката, треба да се направат обиди за постепен прекин на терапијата, се до појавување на следен напад.

Постари пациенти:

Дозирање кај тригеминална невралгија:

Заради интеракции на лековите и различната фармакокинетика на антиепилептиците, кај постарите пациенти дозата треба внимателно да се определи. Кај повозрасни пациенти, се препорачува иницијална доза од 100 mg на два пати на ден. Иницијалната доза од 100 mg дадена два пати на ден, треба постепено да се зголемува се до исчезнување на болката (вообичаено 200 mg, 3-4 пати на ден). Потоа, дозата треба постепено да се намалува до најниското ниво на одржување. Максимална препорачана доза е 1200 mg/дневно.

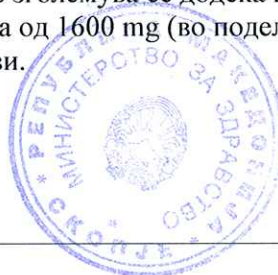
По исчезнување на болката, треба да се направат обиди за постепен прекин на терапијата, се до појавување на следен напад.

За профилакса на манично-депресивни психози кај пациенти кои не реагираат на терапијата со литиум:

Почетна доза е 400 mg дневно, во поделени дози. Постепено се зголемува сè додека не се добие контрола на симптомите или додека не се постигне дневна доза од 1600 mg (во поделени дози). Вообичаена доза е 400-600 mg на ден, поделена во неколку дози.

Посебни популации

Пациенти со нарушена бубрежна/хепатална функција



Нема достапни податоци за фармакокинетиката на карбамазепин кај пациенти со нарушена хепатална или бубрежна функција.

4.3 Контраиндикации

Позната преосетливост на карбамазепин или на структурно слични лекови (на пр. трициклични антидепресиви) или која било компонента на формулацијата.

Пациенти со атрио-вентрикуларен блок, со историја на депресија на коскената срцевина или со историја на хепатални порфирии (на пр. акутна интермитентна порфирија, варијетатна-порфирија, задоцнета кожна порфирија).

Употребата на Епиал не се препорачува во комбинација со МАО-инхибитори (видете 4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Предупредувања

Пријавени се случаи на агранулоцитоза и апластична анемија, асоцирани со употреба на карбамазепин. Поради ниската инциденца на јавување на овие состојби, тешко е да се процени ризикот при примена на Епиал. Целокупниот ризик за агранулоцитоза кај популација која не примала лек изнесува 4,7 индивидуи на 1 милион годишно и 2,0 индивидуи на 1 милион годишно за апластична анемија.

Повремено до често се појавува намалување на бројот на тромбоцитите или на белите крвни клетки, асоцирано со употреба на карбамазепин. Препорачливо е пред и во тек на терапијата со Епиал да се направи комплетна крвна слика, вклучувајќи тромбоцити, ретикулоцити и серумско железо.

Пациентите и нивните блиски треба да бидат свесни за раните токсични знаци и симптоми индикативни за потенцијални хематолошки проблеми, како и за симптоми на дерматолошки или на хепатални реакции. Доколку се појават реакции како треска, рани во грлото, исип, чиреви во устата, лесна појава на модринки, петехијални или пурпурни крвавења, пациентот треба веднаш да се обрати кај својот доктор.

Во случај на намалување на тромбоцитите или на белите крвни клетки за време на терапијата, треба да се следи самиот пациент како и неговата крвна слика (видете дел 4.8 Несакани дејства). Терапијата треба да се прекине ако пациентот развие сериозна леукопенија, прогресивна или придружена со клинички манифестации како треска или рани во грлото. Терапијата со карбамазепин треба да се прекине при појава на каков било знак за значителна депресија на коскената срцевина.

Се препорачува да се направат тестови за испитување на функцијата на црниот дроб пред почетокот и периодично во текот на терапијата, особено кај пациенти со претходна историја на хепатално заболување и кај постари пациенти. Терапијата треба веднаш да се прекине во случај на влошување на хепаталната дисфункција или при појава на акутно заболување на црниот дроб.

Некои од тестовите за испитување на функцијата на црниот дроб кај пациенти кои примаат карбамазепин може да бидат абнормални, особено гама-глутамил-трансферазата. Ова е поради индукција на хепаталните ензими. Индукцијата на ензими може да предизвика и лесни зголемувања на алкалната фосфатаза. Во овие случаи не треба да се прекине употребата на карбамазепин.

Многу ретко може да се појават сериозни хепатални реакции. Развојот на знаците и на симптомите на хепаталната дисфункција или на активното заболување на црниот дроб треба да се следат и доколку е потребно и да се прекине употребата на лекот се додека се очекува исходот од евалуацијата.

Суицидалнини идеи и однесување се пријавени кај пациенти третирани со антиепилептични лекови за неколку индикации. Истотака, мета-анализата на рандомизирани, плацебо-контролирани испитувања на антиепилептични лекови



покажала лесно зголемен ризик од самоубиствени мисли и однесување. Достапните податоци не ја исклучуваат можноста дека и при примена на карбамазепин постои зголемен ризик. Како резултат на тоа, пациентите треба да се мониторираат за знаци и симптоми на самоубиствени мисли и однесување, и да се размисли за соодветна форма на третман. На пациентите (и лицата кои ги негуваат) треба да им се посочи дека треба да побараат медицинска помош при појава на знаци на самоубиствени мисли или однесување.

Во многу ретки случаи, пријавени се сериозни кожни реакции, вклучувајќи токсична епидермална некролиза (TEN) и Стивен-Џонсонов синдром (SJS) при примена на карбамазепин. Пациентите со сериозни кожни реакции мора да се хоспитализираат, затоа што овие состојби се животно-загрозувачки и можат да бидат фатални. Повеќето случаи на SJS/TEN се јавуваат во првите месеци од третманот со карбамазепин. При појава на знаци и симптоми за сериозни кожни реакции (Stevens-Johnson-ов синдром, Lyell-синдром (токсична епидермална некролиза), терапијата со Епиал треба веднаш да се прекине и да се земе во предвид алтернативна терапија.

Кожни реакции

Во тек на третманот со карбамазепин се пријавени сериозни, а понекогаш и фатални кожни реакции вклучително и токсична епидермална некролиза (TEN) и Стивен-Џонсонов синдром (SJS). Овие реакции се проценуваат на 1-6 на 10 000 нови пациенти во земјите со население претежно од бела раса, но ризикот во некои азиски земји се проценува дека е 10 пати поголем.

Бројни се доказите за улогата на различни HLA алели кај пациенти со предиспозиција за појава на имунолошки-условени несакани реакции (погледнете го делот 4.2).

HLA-B*1502 кај Хан кинези, Таи и други азиски популации

Докажано е дека при терапија со карбамазепин, HLA-B*1502 кај поединци со кинеско (етничка група Хан) и тајландско потекло е силно поврзан со ризикот од појава на тешки кожни реакции познати како Стивен-Џонсонов синдром (SJS). Преваленцата на носители на HLA-B*1502 е околу 10% кај Хан и Таи популацијата. Од тие причини доколку е можно, пред да се започне лечењето со карбамазепин, кај лицата со вакво потекло треба да се направи типизација на алелот HLA-B*1502 (видете го делот 4.2). Доколку тестот е позитивен, не смее да се започне со третман со карбамазепин, освен ако не постои друга терапевска опција. Пациентите за кои е утврдено дека се негативни за HLA-B*1502, изложени се на мал ризик од појава на SJS, иако во многу ретки случаи може сепак да се појави реакцијата.

Одредени податоци сугерираат дека постои зголемен ризик од појава на TEN/SJS при третман со карбамазепин и кај други азиски популации. Заради преваленцата на овој алел кај другите азиски популации (над 15% кај населението од Филипините и Малезија), треба да се размисли за генетски тестирања за присуството на HLA-B*1502 кај ризичните популации.

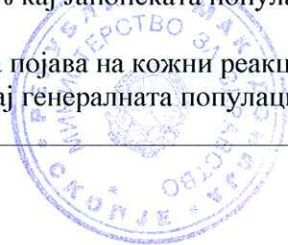
Кај лицата со европско, африканско и латино-американско потекло преваленцата на HLA-B*1502 е занемарлива, а кај Јапонците и Корејците е <1%.

HLA-A*3101 алел – Европски народи и Јапонска популација

Одредени податоци сугерираат дека алелот HLA-A*3101 е поврзан со зголемен ризик од појава на кожни реакции индуцирани од карбамазепин вклучувајќи SJS, TEN, медикаментозен исип со еозинофилија (DRESS), или полесен акутен генерализиран пустиларен медикаментозен егзантем (AGEP) или макулопапуларен егзантем (види дел 4.8) кај лица со Европско потекло и Јапонци.

Фреквенцијата на HLA-A*3101 многу варира меѓу етничките популации. HLA-A*3101 алелот има преваленца од 2 до 5 % кај Европската популација и околу 10 % кај Јапонската популација.

Присуството на HLA-A*3101 алелот може да го зголеми ризикот за појава на кожни реакции индуцирани од карбамазепин (воглавно полесни реакции) од 5 % кај генералната популација до



26 % кај лица со потекло од Северна Европа, додека отсуството на алелот може да го намали ризикот од 5% на 3,8%.

Нема доволно податоци кои би ги поддржале препораките за скрининг за HLA-A*3101 алелот пред да се започне со третман со карбамазепин.

Кај пациенти со европско или јапонско потекло за кои се знае дека се позитивни за HLA-A*3101 алелот, карбамазепин се применува само доколку бенефитот од терапијата го надминува ризикот.

Лесни кожни реакции како што се изолиран макуларен или макулопапуларен егзантем обично се транзиторни и не се опасни, се повлекуваат по неколку дена или по неколку недели во тек на терапијата или при намалување на дозата. Пациентот, секако, треба да се следи и при влошување на исипот или при појава на други симптоми терапијата треба да се прекине.

Не е утврдено дека HLA-B*1502 алелот го зголемува ризикот од појава на полесни кожни реакции на карбамазепин, како што се синдром на преосетливост на антиконвулзиви или благи кожни реакции (макулопапуларна ерупција).

Карбамазепин може да предизвика хиперсензитивни реакции, вклучувајќи мултиоргански хиперсензитивни реакции кои ја зафаќаат кожата, црниот дроб, хематопоетските органи, лимфатичниот систем или другите органи, посебно или во склоп на системската реакција (видете дел 4.8 Несакани дејства).

Генерално, во случај на појава на знак или симптом за хиперсензитивна реакција, терапијата со Епиал треба веднаш да се прекине.

Пациентите кои веќе имале реакција на преосетливост на карбамазепин треба да бидат информирани дека 25-30% од нив може да имаат реакција на преосетливост при употреба на окскарбазепин.

Вкрстена реакција на преосетливост може да се појави меѓу карбамазепин и фенитоин.

Карбамазепин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со мешани облици на епилептични напади, кои вклучуваат апсене - атипични или типични. Во сите овие случаи карбамазепин може да доведе до влошување на нападите, при што терапијата треба да се прекине.

Наглото прекинување на терапијата со Епиал може да предизвика повторно појавување на епилептичните напади.

Нагло прекинување на терапијата со Епиал може да предизвика напади

Ако кај пациенти со епилепсија третманот со карбамазепин треба нагло да се прекине, преминот кон нов антиепилептик треба да се врши под заштита со соодветни лекарства (на пример, дијазепам i.v, ректално или фенитоин i.v).

Епиал со препарати кои содржат естроген и/или прогестерон

Поради индукција на хепаталните ензими, карбамазепин може да предизвика неефикасност на терапевтскиот ефект на препаратите кои содржат естроген или прогестерон. Ова може да резултира со неуспех во контрацепцијата, со повторна појава на симптоми или со изненадно крвање (вон менструалниот циклус).

Пациентите кои примаат Епиал и на кои им е потребна и хормонална контрацепција, треба да земаат не помалку од 50 µg естроген, или да користат алтернативни нехормонски методи за контрацепција.

Иако постои слаба корелација меѓу дозата и концентрацијата на карбамазепин во плазмата, како и помеѓу плазма концентрацијата и клиничката ефикасност и толеранција, мониторирањето на концентрацијата во плазмата може да биде од корист при следниве

состојби: драматичен пораст на фреквенцијата на напади/верификација на соработката на пациентот; при бременост; при третман на деца и адолесценти; при суспектни нарушувања на апсорбцијата; при суспектна токсичност кога се користи повеќе од еден лек (погледнете го делот 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција)

Мерки на претпазливост

Карбамазепин треба да се препишува само по критичка процена на бенефитот и на ризикот. Посебна претпазливост е потребна кај пациенти со болести на срцето, црниот дроб, бубрезите, пациенти со хематолошки заболувања или кај пациенти кај кои била прекината терапијата со карбамазепин.

Се препорачува правење на основна, а повремено и на комплетна анализа на урината како и тестови на бубрежната функција.

Карбамазепин покажува лесна антихолинергиска активност и поради тоа пациентите со зголемен интраокуларен притисок треба да бидат предупредени за можната опасност.

Треба да се има предвид можноста за активација на латентна психоза, а кај постарите пациенти појавата на конфузија или агитација.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Цитохромот P450 3A4 (CYP3A4) е главниот ензим кој го катализира создавањето на активниот метаболит карбамазепин 10,11-епоксид. Истовремено земање на инхибитори на CYP3A4 може да ја зголеми плазматската концентрација на карбамазепин, како и веројатноста за појава на несакани ефекти.

Истовремено земање на индуктори на CYP3A4 може да го зголеми метаболизмот на карбамазепин и да ја зголеми неговата концентрација во крвта и неговиот терапевтски ефект.

Доколку се престане со примање на индуктори на CYP3A4, може да се намали брзината на метаболизирање на карбамазепин, што резултира со зголемување на плазматските концентрации на карбамазепин.

Карбамазепинот е силен индуктор на CYP3A4 и на други хепатални ензимски системи од фаза I и II и затоа може да ги намали плазматските концентрации на лековите кои се применуваат истовремено, а се метаболизираат воглавно со истите ензимски системи.

Утврдено е дека за создавање на дериватот 10,11-трансдиол од карбамазепин-10,11 епоксид е одговорен ензимот хумана микросомална епоксидна хидролаза.

Истовремена примена на инхибиторите на хуманата микросомална епоксидна хидролаза може да резултира со зголемена концентрација на карбамазепин-10,11 епоксид во плазмата.

Лекови кои можат да ги зголемат концентрациите на карбамазепин во плазмата:

Изонијазид, верапамил, дилтиазем, ритонавир, декстропропаксифен, флуоксетин, флувоксамин, циметидин, омепразол, ацетазоламид, даназол, никотинамид (кај возрасни само при повисоки дози), тразодон, вигабатрин, макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин), ципрофлоксацин, азоли (итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол), лоратадин, оланзапин, кветиапин, сок од грејпфрут, протеаза-инхибитори за терапија на ХИВ (ритонавир). Бидејќи зголемените концентрации на карбамазепин во плазмата може да резултираат со појава на несакани дејства (вртоглавица, сонливост, атаксија, диплопија), дозата на Епиал треба да се приспособи и да се следи нивото во плазмата.

Лекови кои можат да ги зголемат концентрациите на активниот метаболит карбамазепин-10, 11- епоксид во плазмата:

Бидејќи зголемените концентрации на карбамазепин-10, 11- епоксид во плазмата може да резултираат со појава на несакани дејства (вртоглавица, сонливост, атаксија, диплопија), дозата



на Епиал треба да се приспособи и да се следи нивото во плазмата кога се користи заедно со следните супстанции:

кветиапин, примидон, прогабид, валпроична киселина, валноктамид и валпромид.

Лекови кои можат да ја намалат концентрацијата на карбамазепин во плазмата:

Фенобарбитон, фенитоин, фосфенитоин, примидон, теофилин, аминофилин, рифампицин, цисплатин или доксорубицин и, иако податоците се делумно контрадикторни, клоназепам или валпроична киселина, окскарбазепин. Мефлокин може да го антагонизира антиепилептичниот ефект на карбамазепин, па поради тоа дозата на Епиал мора да се приспособи.

Пријавено е дека изотретинон може да ја засегне биорасположивоста и/или клиренсот на карбамазепин и на карбамазепин -10,11-епоксид. Потребно е да се следи нивото на карбамазепин во плазмата.

Серумското ниво на карбамазепин може да биде намалено при истовремена примена на хербалниот лек кантарион (*Hypericum perforatum*).

Ефект на Епиал на нивото на конкомитантни лекови во плазмата:

Карбамазепинот може да го намали нивото во плазмата, дури и да ја поништи активноста на одредени лекови. Дозата на следните лекови треба да се приспособи според клиничката потреба: левотироксин, клобазам, клоназепам, етосуксимид, примидон, валпроична киселина, алпразолам, кортикостероиди (преднизолон, дексаметазон), циклоспорин, такролимус, сиролимус, дигоксин, доксициклин, дихидропиридински деривати како што се фелодипин и израдипин, индинавир, сакинавир, ритонавир, халоперидол, имипрамин, бупренорфин, метадон, парацетамол, трамадол, производи кои содржат естроген и/или прогестерон (да се земе предвид употреба на алтернативна контрацепција – видете дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост), гестрион, тиболон, торемифен, теофилин, орални антикоагуланти (варфарин и аценокумарол), ламотригин, тиагабин, топирамат, бупропион, циталопрам, миансерин, сертралин, тразодон, трициклични антидепресиви (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клозапин, окскарбазепин, оланзапин, кветиапин, арипипразол, палиперидон, итраконазол, иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус, рisperидон, апрепитант, албендазол и тадалафил.

Пријавено е дека нивото на фенитоин во плазмата може да биде и зголемено и намалено при употреба на карбамазепин а има и ретки случаи на зголемување на плазматскиот мефенитоин.

Комбинации за кои треба да размисли

Истовремената примена на карбамазепин и леветирацетам го зголемува ризикот од појава на карбамазепин-индуцирана хепатотоксичност.

Истовремената примена на карбамазепин и изонијазид го зголемува ризикот од изонијазид-индуцирана хепатотоксичност.

Комбинацијата на литиум и карбамазепин може да ја засили невротоксичноста, и покрај литиумските плазматски концентрации кои се во рамките на терапевтскиот опсег. Комбинацијата на карбамазепин и метоклопрамид или силни транкилизери, како што се халоперидол и тиоридазин, може, исто така, да резултира со зголемување на невролошките несакани дејства.

Бидејќи карбамазепинот е структурно сличен со трицикличните антидепресиви, употребата на Епиал не се препорачува во комбинација со MAO-инхибитори; мора да се направи пауза од најмалку 2 недели или повеќе ако клиничката состојба перзистира, помеѓу прекинот на терапијата со MAO-инхибиторите и употребата на Епиал.

Истовремената примена на Епиал и некои диуретици (хидрохлоротиазид, фуросемид) може да доведе до симптоматска хипонатриемија.

Карбамазепинот може да го антагонизира дејството на недеполяризирачките мускулни релаксанти (панкурониум). Дозата на мускулните релаксанти лекови треба да се зголеми и пациентите да се следат поради можноста од многу брзо закрепнување од невромускулната блокада.

Карбамазепин, како и другите психоактивни лекови, може да ја намали толеранцијата од алкохол и затоа се препорачува апстиненција од алкохол.

4.6 Бременост, досење и плодност

Бременост

Кај животните (глевци, стаорци и зајаци) пероралната администрација на карбамазепин за време на органогенезата довела до зголемување на смртноста кај ембрионите при дневни дози кои предизвикувале токсичност за мајката (над 200 mg/kg т.т секојдневно односно 20 пати поголема од вообичаената доза кај луѓе). Кај стаорци имало и некои докази за појава на абортуси при дози од 300 mg/kg телесна тежина дневно. Кај стаорци во близина на термин за пораѓање, фетусите покажале ретардација на растот, повторно при дози токсични за мајката. Немало докази за тератоген потенцијал во три животински тестирани видови, но, во една студија кај глевци, карбамазепин (40- mg/kg т.т. дневно перорално) предизвикал дефекти (главно дилатација на церебралните комори во 4,7% од изложени фетуси во споредба со 1,3% кај контролните единки).

Бремените жени со епилепсија треба да се третираат со посебно внимание.

Кај жените на фертилна возраст карбамазепинот треба секогаш кога е можно да биде пропишан како монотерапија, бидејќи инциденцата на конгенитални абнормалности во подмладокот на жените третирани со комбинација на антиепилептични лекови е поголем отколку кај оние на мајки третирани со поединечните лекови како монотерапија.

Ако жените кои примаат карбамазепин забременат или планираат да забременат, или ако проблемот на започнување на третманот со карбамазепин се јавува за време на бременоста, потенцијалните придобивки на лекот мора да биде внимателно разгледана во однос на можните опасности, особено во првите три месеци од бременоста. Треба да се даваат минимални ефективни дози и се препорачува следење на плазматските нивоа.

За време на бременоста, антиепилептичниот третман кој е ефикасен не смее да се прекинува, бидејќи влошувањето на болеста е штетно и за мајката и фетусот.

Подмладок на мајки кои страдаат од нелекувана епилепсија се знае дека се повеќе склони кон развојни нарушувања, вклучувајќи малформации. Забележана е можноста дека карбамазепинот, како и другите антиепилептични лекови го зголемува ризикот, иако не постојат убедливи докази од контролирани студии со карбамазепин како монотерапија. Сепак, постојат извештаи за развојни нарушувања и малформации пријавени во врска со карбамазепинот, вклучувајќи спина бифида, како и други вродени аномалии на пример краниофацијални дефекти, кардиоваскуларни малформации, хипоспадија и аномалии кои вклучуваат различни телесни системи. Пациентите треба да се советуваат за можностите за зголемен ризик од малформации и да им се даде можност на антенатална проверка.

Дефицитот на фолна киселина е позната појава во текот на бременоста. Познато е дека антиепилептичните лекови може да ја влошат ова состојба. Овој недостаток може да придонесе за зголемување на инциденцата на дефекти при раѓањето кај потомството на жените третирани со епилептична терапија. Суплементација со фолна киселина затоа се препорачува пред и за време на бременоста.



Со цел да се спречи крвавење кај потомството, исто така се препорачува давање на витаминот К1 на мајката во текот на последните недели од бременоста, како и на новороденчето.

Имало неколку случаи на неонатални конвулзии и / или респираторна депресија поврзана со употребата на карбамазепин кај мајката и конкомитантна примена на други антиепилептични лекови. Неколку случаи на неонатално повраќање, дијареа и / или намалена исхрана исто така се пријавени во врска со употребата на карбамазепин кај мајката. Овие реакции може да претставуваат неонатален апстиненцијален синдром.

Доење

Карбамазепинот поминува во мајчиното млеко (околу 25-60% од концентрациите во плазмата). Придобивките од доењето треба да се измерат во однос на можноста за несакани ефекти кај доенчето. Мајките кои земаат карбамазепин можат да ги дојат своите бебиња, под услов детето да е под опсервација за појава на можни негативни реакции (пр. прекумерна поспаност, алергиски кожни реакции).

Плодност

Пријавени се многу ретки случаи на оштетена плодноста кај мажите и / или абнормална сперматогенезата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или управување со машини

Способноста на пациентот да реагира може да биде нарушена со вртоглавица и сонливост предизвикани од карбамазепин, особено на почетокот на третманот или во текот на прилагодување на дозата, затоа пациентите треба да внимаваат кога возат возило или ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

При започнување на терапијата со карбамазепин или ако почетната доза е многу висока или при терапија на постари пациенти, многу често или често може да се појават одредени типови несакани дејства како на пример: нарушувања од страна на ЦНС (вртоглавица, главоболка, атаксија, сонливост, замор, диплопија); ГИТ нарушувања (гадење, повраќање) како и алергиски кожни реакции.

Дозно-зависните несакани дејства обично се повлекуваат за неколку дена, спонтано или по намалување на дозата. Појавата на несакани дејства од страна на ЦНС може да биде манифестација на релативно предозирање или на значителна флукуација во плазмата. Во овие случаи препорачливо е мониторирање на нивото во плазмата и намалување на дневната доза во помали (3-4) поделени дози.

Несаканите дејства се класифицирани по фреквентност: многу чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$); не многу чести ($\geq 1/1000$ и $<1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ и $<1/1000$); многу ретки ($<1/10.000$) вклучувајќи изолирани пријави.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
Многу чести:	Леукопенија
Чести:	Тромбоцитопенија, еозинофилија.
Ретки:	Леукоцитоза, лимфаденопатија, дефициенција на фолна киселина.
Многу ретки:	Агранулоцитоза, апластична анемија, панцитопенија, аплазија на црвената лоза, анемија, мегалобластична анемија, акутна

	интермитентна порфирија, вариетатна порфирија, задоцнета кожна порфирија, ретикулоцитоза и возможно хемолитичка анемија.
Нарушувања на имунолошкиот систем	
<i>Ретки:</i>	Задоцнето мултиорганско хиперсензитивни нарушување со треска, исип, васкулитис, лимфаденопатија, псеудолимфом, артралгија, леукопенија, еозинофилија, хепатоспленомегалија, абнормални функционални тестови на црниот дроб и синдром на исчезнување на жолчниот канал (уништување и исчезнување на интрахепатични жолчни канали) кои се појавуваат во различни комбинации. Други органи кои можат да бидат засегнати: хепар, бели дробови, бубрези, панкреас, миокард, колон.
<i>Многу ретки:</i>	Асептичен менингитис, со миоклонус и периферна еозинофилија, анафилактична реакција, ангионевротски едем.
Нарушување на ендокриниот систем	
<i>Чести:</i>	Едем, задршка на течности, зголемување на телесната тежина., хипонатриемија, намалување на осмоларноста на крвта поради ефектот на АДХ, доведувајќи до интоксикација со вода, придружена со летаргија, повраќање, главоболка, конфузија, невролошки растројства.
<i>Многу ретки:</i>	Зголемување на пролактинот во крвта со или без клиничкисимптоми како што се галактореја, гинекомастија, абнормални функционални тестови на тироидната жлезда, намален л-тироксин (слободен тироксин, тироксин, три јодотиронин), зголемен ТСХ во крвта, обично без клинички манифестации, нарушувања на коскениот метаболизам (намалување на калциум во плазмата и 25-хидрокси-холекалциферол во крвта), доведувајќи до остеомалација/остеопороза, зголемено ниво на холестерол, вклучувајќи HDL-холестерол и триглицериди.
Психијатриски нарушувања	
<i>Ретки:</i>	Халуцинации (визуелни, слушни), депресија, анорексија, замор, агресија, агитација, конфузија.
<i>Многу ретки:</i>	Активација на психоза.
Нарушувања на нервиот систем	
<i>Многу чести:</i>	Вртоглавица, атаксија, сонливост, замор.
<i>Чести:</i>	Главоболка, диплопија, растројства на акомодацијата (пр. заматен вид).
<i>Не многу чести:</i>	Абнормални неволни движења (тремор, астерикија, дистонија, тикови); нистагмус.
<i>Ретки:</i>	Орофацијална дискинезија, нарушувања на очните движења, нарушувања во говорот (дизартрија или неразбирлив говор), хореоатетоза, периферна невропатија, парестезија, мускулна слабост и пареза.
<i>Многу ретки:</i>	Нарушувања на вкусот, невролептички малигнен синдром.
Нарушувања на очите	
<i>Многу ретки:</i>	Непровидност на леката, конјунктивитис, зголемен интраокуларен притисок.



Нарушувања на увото и на лабиринот	
Многу ретки:	Нарушувања на слухот, пр. тинитус, хиперакузија, хипоакузија, промена во тонската перцепција.
Нарушувања на срцето	
Ретки:	Нарушувања во спроводливоста на срцето, хипертензија или хипотензија.
Многу ретки:	Брадикардија, аритмија, атриовентрикуларен блок со синкопа, циркулаторен колапс, конгестивна срцева слабост, влошување на коронарната артериска болест, тромбофлебит, тромбоемболизам (пулмонален емболизам).
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Многу ретки:	Пулмонална преосетливост карактеризирана со треска, диспнеја, пневмонитис или пневмонија.
Гастроинтестинални нарушувања	
Многу чести :	Гадење, повраќање.
Чести:	Сува уста.
Не многу чести:	Дијареја, констипација.
Ретки:	Абдоминална болка.
Многу ретки:	Глоситис, стоматитис, панкреатитис.
Хепатобилијарни нарушувања	
Многу чести:	Покачена гама-ГТ (поради индукција на хепаталните ензими), обично не е клинички релевантно.
Чести:	Покачена алкална фосфатаза во крвта.
Не многу чести:	Зголемени трансминази.
Ретки:	Хепатитис од холестатско, паренхимално (хепатоцелуларно) или мешано потекло, синдром на исчезнување на жолчниот канал,, жолтица.
Многу ретки:	Грануломатозен хепатитис. Хепатална слабост.
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Многу чести:	Алергиски дерматитис, уртикарија, кои можат да бидат сериозни.
Не многу чести:	Ексфолијативен дерматитис и еритродерма.
Ретки:	Системски еритематозен лупус, пруритус.
Многу ретки:	Stevens-Johnson-ов синдром*, токсична епидермална некролиза, фотосензитивна реакција, мултиформен еритем, нодозен еритем, промени во пигментацијата на кожата, пурпура, акни, хиперхидроза, губење на косата, хирзутизам.
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на конективните ткива	
Многу ретки:	Артралгија, мускулна болка, мускулни спазми.
Нарушувања на бубрезите и на уринарните патишта	
Многу ретки:	Интерстицијален нефритис бубрежно затајување, бубрежна инсуфициенција (албуминурија, хематурија, олигурија, покачена уреа, азотемија), зачестено мокрење, уринарна ретенција, сексуални растројства/импотенција.



Нарушувања на репродуктивниот систем	
Многу ретки:	Абнормалности во сперматогенезата (намалување на бројот и на подвижноста).
Испитувања	
Многу ретки:	хипогамаглобулинемија

* Во некои земји од Азија, кои се пријавени како ретки. Види исто така дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост .

Имало извештаи на намален коскената минерална густина, остеопенија, остеопороза и фрактури кај пациенти на долготрајна терапија со карбамазепин. Механизмот со карбамазепин кој влијае метаболизмот на коските не е идентификуван .

Постојат засилени докази во однос на поврзаноста на генетските маркери и појава на кожни несакани реакции , како Стивен-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза, осип од лек со еозинофилија и системски симптоми, акутна генерализирана егзантематозна пустилоза. Кај пациентите од Јапонија и Европа, овие реакции се пријавени дека се поврзани со употребата на карбамазепин и присуството на ХЛА- А * 3101 алели . Друг маркер, ХЛА- Б * 1502 се покажа дека е " силно поврзан со Стивен-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза меѓу индивидуите од Тајланд и други со потекло од Азија и Хан-Кинезите (види дел 4.2 и 4.4 за повеќе информации) .

Спонтани извештаи и литературни случаи на несакани дејства од лекот (фреквенцијата не е позната)

Следниве несакани реакции на лекот се добиени од пост-маркетиншкото искуство со производи кои содржат карбамазепин преку извештаи на спонтани случај и литературни случаи. Бидејќи овие реакции се пријавени доброволно од популација со неизвесна големина, не е можно да се процени со сигурност нивната фреквенција која е затоа категоризирана како "не е познато". Несаканите реакции се наведени според органски системи и класификација по MedDRA . Во рамките на секоја органски системи, несаканите реакции се презентирани по редослед на намалување на сериозноста .

Нарушувања на имуниот систем

Кожен осип со еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (АГЕП).

4.9 Предозирање

Знаци и симптоми

При предозирање се јавуваат знаци и симптоми од страна на централниот нервен систем, кардиоваскуларниот систем и респираторниот систем.

Централен нервен систем: депресија на ЦНС; дезориентација, сомноленција, агитација, халуцинации, кома; заматен вид, неразбирлив говор, дизартрија, нистагмус, атаксија, дискинезија, иницијална хиперрефлексија, а подоцна хипорефлексија; конвулзии, психомоторни растројства, миоклонус, хипотермија, мидријаза.

Респираторен систем: респираторна депресија, пулмонален едем.

Кардиоваскуларен систем: тахикардија, хипотензија, понекогаш хипертензија, нарушувања во спроводливоста со проширување на QRS-комплексот; синкопа, срцев застој.

Гастроинтестинален систем: повраќање, задоцнето гастрично празнење, намалена подвижност на цревата.

Ренална функција: ретенција на урина, олигурија, анурија; задршка на течности, интоксикација со вода поради ефектот на карбамазепин врз АДХ.



Лабораториски испитувања: хипонатриемија, можно е метаболична ацидоза, хипергликемија, зголемени вредности на мускулната креатинин фосфокиназа.

Терапија

Не постои специфичен антидот.

Почетокот на терапијата зависи од клиничката слика на пациентот, приемот во болница. Да се измери нивото во плазмата за да се потврди труењето со карбамазепин и да се процени фазата на предозирањето.

Индуцирано повраќање, лаважа на желудник и давање активен јаглен.

Потребно е внимателно следење и одржување на кардијалната функција и корекција на електролитната нерамнотежа.

Специјални препораки

Хипотензија: Да се даде i.v. допамин или добутамин.

Нарушување на срцевиот ритам: Да се коригира индивидуално.

Конвулзии: Да се даде бензодиазепин (диазепам) или друг антиепилептик како фенобарбитон (со претпазливост поради респираторната депресија) или паралдеhid.

Хипонатриемија (интоксикација со вода): Рестрикција на течности и бавно и претпазливо да се даде i.v. инфузија NaCl 0,9 %. Овие мерки можат да превенираат оштетување на мозокот. Се препорачува хемоперфузија со јаглен.

Како не многу ефикасни се форсирана диуреза, хемодијализа и перитонеална дијализа.

Релапс и влошување на симптоматологијата може да се очекува 2-от или 3-от ден по предозирањето, поради задоцнетата апсорпција.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антиепилептик,. Дериват на карбоксамид.
АТС код: N03AF01

Карбамазепинот е антиепилептик кој по хемиската структура е сличен со трицикличните антидепресиви, амитриптилин и имипрамин. Се користи во терапија на парцијални напади-едноставни и комплексни со и без секундарна генерализација, генерализирани тонично-клонични грчеви, како и нивна комбинација

Механизмот на дејство на карбамазепин е само делумно разјаснет. Карбамазепин ги стабилизира хиперексцитираните нервни мембрани, ги инхибира повторувачките невронски празнења, и го намалува ширењето на ексцитаторните синаптичките импулси. Можно е главниот механизам на дејство да се состои во превенција на повторувачки отпуштање на натриум зависниот акцискиот потенцијал во деполаризираниите неврони преку употреба-и блокада на напон -зависните натриумовите канали.

Додека намалување на ослободувањето на глутамат и стабилизација на невронските мембрани може да придонесе за антиепилептичните ефекти, депресивниот ефект врз допаминскиот и норадреналинскиот промет може да биде одговорен за антиманичните својства на карбамазепинот.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Карбамазепин се апсорбира речиси целосно, но релативно бавно од таблетите. По единечна перорална доза, со конвенционални таблети се постигнува среден пик на плазма концентрациите на непроменета супстанција во рок од 12 часа. Во однос на количината на



активната супстанција која се апсорбира, не постои никаква клинички релевантна разлика меѓу различните дозажни форми. По единечна перорална доза од 400 mg карбамазепин (таблети) средната максимална концентрација на непроменет карбамазепин во плазмата е приближно 4,5 µg/ml.

Се покажало дека биорасположивоста на карбамазепин во различни орални формулации е помеѓу 85-100 %.

Примање на храна нема значително влијание врз степенот и обемот на апсорпцијата, без оглед на дозирана форма на производот кој содржи карбамазепин.

Steady-state плазматските концентрации на карбамазепин се постигнуваат во рок од околу 1-2 недели, во зависност од автоиндукцијата од карбамазепинот и хетероиндукција од страна на други лекови - ензимски индуктори, како и од состојбата пред третман, дозата, и времетраењето на третманот. Различни препарати на карбамазепин можат да се разликуваат во биорасположивоста; за да се избегне ризикот од намалена ефикасност или појава на епилептични напади или прекумерни несакани ефекти, треба да се избегнува промена на формулацијата.

Различни препарати на карбамазепин можат да се разликуваат во биорасположивоста; за да се избегне ризикот од намалена ефикасност или појава на епилептични напади или прекумерни несакани ефекти, треба да се избегнува промена на формулацијата кај пациентот.

Дистрибуција

Карбамазепинот во висок процент се врзува за плазматските протеини (70-80 %). Концентрацијата на непроменетата супстанција во цереброспиналната течност и плунка го одразува количеството на лек кој не е врзан за протеините во плазмата (20-30 %). Концентрациите во мајчиното млеко се еквивалентни на 25-60 % од соодветните нивоа во плазмата.

Карбамазепин ја преминува плацентарната бариера.

Ако се претпостави дека апсорпцијата е комплетна, волуменот на дистрибуција е 0,8-1.9 L/kg.

Биотрансформација

Биотрансформацијата во најголем дел се одвива во хепарот каде што епоксидниот пат на биотрансформација е најважниот, со што се создаваат 10, 11 - трансдиол дериват и глукуронид како главни метаболити.

Цитохром P450 3A4 е идентификуван како главен изоформ одговорен за формирање на карбамазепин 10,11 - епоксид од карбамазепин. Човечката микрозомална епоксидна хидролаза е идентификувана како ензим одговорен за формирањето на 10,11- трансдиол дериват од карбамазепин -10, 11 епоксид. 9- хидрокси- 10 - карбамоил акридан е мал метаболит поврзан со овој пат. По единечна орална доза на карбамазепин околу 30% појавува во урината како крајни продукти на епоксидниот пат.

Други важни патишта за биотрансформација на карбамазепин водат до разни монохидроксилирани соединенија, како и на N -глукуронид на карбамазепин произведени од страна на UGT2B7.

Елиминација

Полуживотот на елиминација по еднократно аплицирана доза е од 36 часа, а а по повторувано давање, во просек само 16-24 часа (авто-индукција на хепаталниот моно-оксигеназен систем), во зависност од времетраењето на лекот.

Кај пациенти кои примаат истовремена терапија со други ензим -индуцирачки лекови (на пр. фенитоин, фенобарбитон), полуживотот е во просек 9-10 часа.



Средниот полуживот на елиминација на 10, 11 - епоксидниот метаболит во плазмата е околу 6 часа по единечна перорална доза на самиот епоксид.

По администрација на единечна перорална доза од 400 mg карбамазепин, 72 % се излучува во урината и 28% во фецесот. Во урината, околу 2 % од дозата се излучува како непроменет лек и околу 1%, како фармаколошки активен 10, 11- епоксид метаболит.

Карактеристики кај пациенти

Steady-state плазматските концентрации на карбамазепин кои се сметаат за "терапевтски опсег" значително се разликуваат кај одредени индивидуи; за поголемиот дел од пациентите опсег помеѓу 4-12 µg/ml што одговара на 17-50 µmol/l е забележан. Концентрациите на карбамазепин 10, 11 - епоксид (фармаколошки активен метаболит): околу 30% од нивото на карбамазепин.

Поради зголемена елиминација на карбамазепин, кај децата може да требаат повисоки дози на карбамазепин (во mg / kg) од возрасните за да се одржат терапевтски концентрации .

Не постои индикација дека фармакокинетиката на карбамазепин е променета кај постари пациенти во споредба со младите.

Не се достапни податоци за фармакокинетиката на карбамазепин кај пациенти со нарушена хепатална или ренална функција.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Токсиколошки испитувања

Неклиничките податоци не откриваат специјална опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии на акутна и хронична токсичност, локалната толеранција, генотоксичност и карциноген потенцијал. Студиите за репродуктивна токсичност кај животни не биле доволни за да се отфрли тератогениот ефект на карбамазепин кај луѓето.

Акутна токсичност

По орална апликација LD₅₀ на карбамазепинот е :

- 1100-3750 mg/kg кај глущи;
- 3850-4025 mg/kg кај стаорци;
- 920 mg/kg кај заморчиња.

Леталните дози доведуваат до респираторна инсуфициенција, тонично-клонички грчеви, атаксија и на крај настапува кома и смрт кај експерименталните животни.

Оралната терапијата кај стаорци во дози од 50 mg/kg не покажала никакви знаци на токсичност. Дозата од 200 mg/kg довела до реверзибилно зголемување на црниот дроб и на бубрезите. Кога биле давани дози од 400 mg/kg, смрт настапила кај 26 од 50 третирани стаорци и тоа по 15-неделна терапија. Хистолошки најзначајни промени најдени се во хепарот. Настанала и инхибиција на сперматогенезата. Регистрирано било и зголемување на SGPT и на крвната уреа.

Мутагеност

Различни стандарднитестови за мутагеност на карбамазепинот спроведени на бактериски линии и цицачи покажале негативни резултати.

Канцерогеност

Испитувањата на канцерогеноста на карбамазепинот кај стаорци во тек на 2 години покажале зголемување на инциденцата на појава на хепатоцелуларни тумори кај женките, а бенигни аденоми кај машките стаорци. Сепак, нема докази дека овие опсервации се релевантни при терапевтска употреба на карбамазепин кај луѓето.



Репродуктивна токсичност

Во студии кај животни- кај глувци, стаорци и зајаци оралната администрација на карбамазепин во тек на органогенезата довела до зголемување на ембрио-феталниот морталитет и фетална ретардација на растот при дневни дози кои предизвикуваат токсичност кај мајката (над 200 mg / kg / ден). Карбамазепин бил тератоген во голем број на студии, особено кај глувците, сепак покажано е дека нема или има само мал тератоген потенцијал при дози кои се употребуваат кај луѓето. Во студија на репродукција кај стаорци, потомството имало намалена телесна тежина при доза на лекот кај мајките од 192 mg / kg / ден.

Плодност

Во студии на хронична токсичност кај стаорци кои примаат карбамазепин се појавила дозно зависни тестикуларна атрофија и асперматогенеза. Границата на безбедност за овој ефект не е позната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

целулоза, микрокристална
повидон
натриум скробен гликолат
натриум лаурилсулфат
колоиден силициум диоксид, безводен
магнезиум стеарат.

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

Пет (5) години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Епиал 200 mg таблети се спакувани во стаклено шише. Секое шише содржи 50 таблети. Картонската кутија содржи шише и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки при употреба не се потребни.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител и носител на одобрението за ставање во промет
АЛКАЛОИД АД - Скопје



бул. Александар Македонски 12
1000 Скопје, Република Македонија
tel. + 389 2 31 04 000
fax. + 389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2014 г.

