

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ТЕГРЕТОЛ/TEGRETOL 200 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активната состојка е 5H-dibenzo(b,f)azepine-5-carboxamide.

Секоја таблета содржи 200mg карбамазепин Ph.Eur.

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1. "Листа на ексципиенси"

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети Тегретол 200 mg: Таблетите се тркалезни, бели и сплескани таблети со закосени рабови, со ознака CG на едната страна и ознака G/K и разделна линија на другата страна.

4.0 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Епилепсија - генерализирани тонично-клонични и парцијални напади

Забелешка: Тегретол обично не е ефикасен за лекување на апсанси (petit mal) и миоклонични напади. Освен тоа, анегдотски докази укажуваат дека нападите можат да се влошат кај пациентите со атипични апсанси.

Пароксимална болка на тригеминална невралгија

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

4.2 Дозирање и начин на употреба

Тегретол се дава орално, обично во две или три одвоени дози. Може да се зема со малку течност, на пример, чаша вода, во текот на оброкот, по или помеѓу оброците.

Пред да се одлучи за воведување на оваа терапија, пациентите со кинеско и тајландско потекло се препорачува да бидат подложени на скрининг на HLA-B*1502 поради тоа што овој алел е силен предиктор на ризик од настанување на сериозна форма на Стивен – Џонсонов (видете го дел 4.4 за генетски тестирања и кожни реакции).

Епилепсија:



Дозата на карбамазепин треба да биде прилагодена на потребите на индивидуалниот пациент за да се постигне соодветна контрола на нападите. Утврдувањето на плазматските концентрации може да помогне во одредување на оптималната доза на лекот. При лекување на епилепсија, дозата на карбамазепин обично бара вкупни плазматски концентрации на карбамазепин од околу 4 до 12 микрограма/мЛ (17 до 50 микромоли/литар) (погледнете во делот предупредувања и мерки на претпазливост).

Возрасни: Со сите формулации на Тегретол се препорачува, постепено зголемување на шемата на дозирање која мора да се прилагоди на начин да одговара на потребите на секој индивидуален пациент.

Тегретол треба да се зема во одвоени дневни дози, иако се препорачува почетна доза од 100 до 200 mg еднаш или двапати на ден. Дневната доза постепено се зголемува до постигнување на оптимална терапевтска реакција, обично 800-1200 mg на ден. Во одредени случаи, може да биде потребно до 1600 mg или дури 2000 mg на ден.

Постари пациенти: Заради можните интеракции помеѓу лековите, кај постари пациенти дозата на Тегретол треба претпазливо да се одреди.

Деца и адолесценти: Со сите формулации на Тегретол се препорачува постепено зголемување на шемата на дозирање која мора да се прилагоди на начин да одговара на потребите на секој индивидуален пациент.

Вообичаената дневна доза е 10-20 mg/kg телесна тежина, поделена во повеќе поединечни дози.

Таблетите Тегретол не се препорачуваат за многу мали деца.

Деца од 5 до 10 години: 400 до 600 mg на ден (2-3 таблети x 200 mg на ден, да се земаат во поделени дози).

Деца од 10 до 15 години: 600 до 1000 mg на ден (3-5 таблети x 200 mg на ден, да се земаат во неколку поделени дози).

>15 години: 800-1200 mg на ден (исто како и дозите за возрасни).

Максимална препорачана доза:

До 6 годишна возраст: 35 mg/kg/ден

6-15 години: 1000 mg/ден

>15 годни: 1200 mg/ден

Кога е можно, антиепилептичните агенси треба да се препишуваат како монотерапија, но доколку се користи во комбинација со други антиепилептици, се препорачува зголемување на дозата на ист начин.

Доколку Тегретол се додава на веќе постоечка антиепилептична терапија, тоа треба да се направи постепено, одржувајќи, или доколку е потребно, прилагодувајќи ја дозата на другиот антиепилептик (видете дел 4.5 – Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција).



Тригеминална невралгија:

Почетната доза од 200-400 mg дневно пополека се зголемува додека не исчезне болката (обично 200 mg, 3-4 пати на ден). Кај поголем број на пациенти, дозата од 200 mg, 3 до 4 пати на ден е доволна за одржување на состојба без болки. Во некои случаи, можно е да биде потребна дневна доза на Тегретол од 1600 mg. Сепак, кога ќе се постигне задоволителна контрола на болката, дозата постепено се намалува до најмала ефективна доза на одржување. Максималната препорачана доза е 1200 mg/ден. Штом ќе се потигне ослободување од болката, треба да се направат обиди за постепено прекинување на терапијата, се додека не дојде до нов напад.

Постари пациенти:

Дозирање при тригеминална невралгија

Заради можните интеракции помеѓу лековите, кај постари пациенти дозата на Тегретол треба претпазливо да се одреди.

Кај постари пациенти, се препорачува почетна доза 100 mg два пати на ден. Таквата почетна доза, треба постепено да се намалува до најмала ефективна доза на одржување. Максималната препорачана доза е 1200 mg/ден. Штом ќе се потигне ослободување од болка, треба да се направат обиди за постепено прекинување на терапијата, се додека не дојде до нов напад.

За профилакса на манична-депресивна психоза кај пациенти кои не реагираат на терапијата со литиум:

Почетната доза е 400mg во поделени дози, која се зголемува постепено се додека да се постигне контрола на симптомите или до постигнување на максимална дневна доза од 1600 mg, која се дава во повеќе поединечни дози. Вообичаената дневна доза е 400 - 600 mg во поделени дневни дози.

4.3 Контраиндикации

Позната пречувствителност на карбамазепин или други лекови со слична структура (на пр. трициклични антидепресиви) или на било која друга состојка на лекот.

Пациенти со AV блок, историја на депресија на коскената срцевина или историја на хепатална порфирија (на пр. акутна интермитентна порфирија, порфирија variegata, порфирија cutanea tarda).

Употребата на Тегретол е контраиндицирана во комбинација со инхибитори на моноаминооксидаза (MAO инхибитори) (видете дел 4.5 – Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба

Предупредувања



Агранулоцитоза и апластична анемија се опишани при лекување со Тегретол; сепак поради ниската инциденца на овие болести, многу е тешко да се процени вистинскиот ризик. Општиот ризик на нелекувана популација се проценува на 4,7 лица на милион годишно за агранулоцитоза, односно 2,0 лица на милион годишно за апластична анемија.

Поврзано со употребата на Тегретол, повремено до често доаѓа до привремено или трајно намалување на бројот на тромбоцити или леукоцитите. Меѓутоа, пред почетокот на лекувањето, а потоа периодично, потребно е да се направи комплетна крвна слика вклучувајќи и број на тромбоцити и ако е можно и број на ретикулоцити и ниво на серумско железо.

Пациентите и нивните роднини треба да се предупредат за рани знаци и симптоми на потенцијални хематолошки нарушувања како и на симптоми на дерматолошки или хепатални реакции. Ако се појават реакции како температура, болки во грлото, исип, улцерација во устата, благи појави на модрици, петехијална или пурпурична хеморагија, пациентот треба да се советува веднаш да се консултира со својот лекар.

Ако за време на лекувањето бројот на леукоцити или тромбоцити трајно се намали или продолжува да се намалува, лекарот треба темелно да го надгледува пациентот и да се направи комплетна крвна слика (види во делот 4.8, Несакани дејства). Како и да е, употребата на Тегретол треба да биде прекината доколку се појави леукопенија која е сериозна, прогресивна или е пропратена со клинички манифестации како што се температура или болно грло. Земањето на Тегретол треба да се прекине и во случај на појава на докажана значајна депресија на коскената срцевина.

Треба да се направат испитувања на функцијата на црниот дроб, пред лекувањето, како и периодично во текот на истото, особено кај пациенти со историја на болести на црниот дроб и кај постари пациенти. Лекот треба веднаш да се прекине во случај на влошена функција на црниот дроб или акутна хепатална болест.

Некои резултати од испитувањата на функцијата на црниот дроб кај пациенти кои се лекуваат со карбамазепин може да бидат абнормални, особено гама глутамол трансфераза. Тоа се должи на индукцијата на хепаталниот ензим. Индукицијата на ензимот може да предизвика и мали покачувања на алкална фосфатаза. Овие покачувања на хепаталниот метаболизирачки капацитет не се индикација за прекин на карбамазапинот.

Многу ретко доаѓа до сериозни хепатални реакции. Појавата на знаци и симптоми на дисфункција на црниот дроб или акутна болест на црниот дроб треба итно да се разгледа и времено да се прекине со терапијата со Тегретол се додека не се добијат резултатите од таквата евалуација.

Има пријави на пациенти лекувани со антиепилептици кои се соочиле со идеи за самоубиство или такво однесување. Една мета-анализа на рандомизирано плацебо-контролирано испитување на антиепилептичните агенси, исто така покажала малку покачен ризик од идеи за самоубиство

или такво однесување. Механизмот на овој ризик е непознат и достапните податоци не ја исклучуваат можноста зголемениот ризик да е од карбамазепинот.

Затоа, пациентите треба да се следат за идеи за самоубиство или такво однесување и треба да се размисли за соодветна терапија за тоа. Пациентите (како и нивните негователи) треба да се советуваат да бараат медицински совети доколку дојде до знаци на идеи за самоубиство или такво однесување.

Во многу ретки случаи при употреба на Тегретол, биле забележани сериозни кожни реакции вклучувајќи токсична епидермална некролиза (TEN, исто така позната и како Lyell-ов синдром) и Стивен - Џонсонов синдром (SJS). Пациентите со сериозни кожни реакции можат да имаат потреба од хоспитализација, бидејќи овие состојби можат да бидат опасни по живот и да имаат смртен исход. Поголем број од случаите со SJS/TEN се јавуваат во првите неколку месеци од третманот со Тегретол. Ако се појават знаци и симптоми кои укажуваат на тешки кожни реакции (на пр. SJS, Lyell-ов синдром /TEN), употребата на Тегретол мора веднаш да се прекине и да се размисли за алтернативна терапија.

Кожни реакции

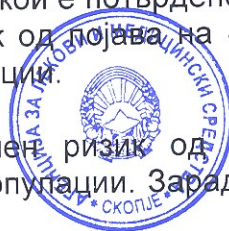
Сериозни и понекогаш фатални кожни реакции, вклучително токсична епидермална некролиза (TEN) и Стивен – Џонсонов синдром (SJS) се пријавени при терапија со карбамазепин. Овие реакции се смета дека се јавуваат кај 1-6 од 10.000 нови корисници, главно од белата раса, но ризикот е дури 10 пати поголем за некои пациенти од азиските земји.

Постојат растечки докази за улогата на различни HLA алели при предиспонирање на пациенти во однос на имунолошко поврзаните несакани дејства (види во дел 4.2).

HLA-B * 1502 алел кај поединци од кинеско (етничка група Хан), тајландско и друго азиско потекло

Се покажало дека HLA-B* 1502 кај поединци од кинеско (етничка група Хан) и тајландско потекло, кога се лекуваат со карбамазепин, силно е поврзан со ризикот од појава на Стивен – Џонсонов синдром (SJS). Преваленцата на носителот на HLA-B1502 е околу 10% кај кинеската и тајландската популација. Секогаш кога е можно, пред да се започне лекувањето со карбамазепин, кај поединците од наведеното потекло треба да се направи типизација на алелот (видете во делот 4.2) Доколку резултатот од тестот е позитивен, не смее да се започнува лекување со карбамазепин, освен ако не постои никаква друга терапевтска опција. Испитаните пациенти за кои е потврдено дека се негативни на HLA-B * 1502, изложени се на мал ризик од појава на SJS, иако во многу ретки случаи сеуште може да се појават реакции.

Постојат податоци кои сугерираат зголемен ризик од сериозен TEN/SJS поврзан со карбамазепин кај други азиски популации. Заради преваленцата на



овој алел кај другите азиски популации (на пример, над 15% кај Филипинци и Малезијци), може да се размисли за испитување во однос на генетиката на ризик за присуство на HLA-B* 1502.

Преваленцата на HLA-B* 1502 алелот е незначителна кај на пример, популацијата од европско, африканско и латино - американско потекло, како и кај Јапонци и Кореанци (<1%).

Поради недостаток на податоци сеуште дефинитивно не се знае дали сите лица од источно-азиско потекло се изложени на ризик. Се покажало дека кај белата раса алелот HLA-B* 1502 не е поврзан со SJS.

HLA-A * 3101 – Популација од европско потекло и јапонска популација

Постојат податоци кои покажуваат дека HLA-A* 3101 е поврзан со зголемен ризик од кожни несакани дејства предизвикани од карбамазепин, кои вклучуваат SJS, TEN, осип со еозинофилија (DRESS) или помалку сериозна акутна пустолоза (AGEP) и макулопапуларен осип (види во дел 4.8) кај лица од европско потекло и Јапонци.

Фреквенцата на HLA-A* 3101 алелот значително се разликува кај различни етнички популации. HLA-A* 3101 алелот има преваленца од 2 до 5 % кај европските популации и околу 10% кај јапонската популација.

Преваленцата на HLA-A* 3101 алелот може да го зголеми ризикот од кожни реакции предизвикани од карбамазепин (најчесто не толку сериозни) од 5,0% кај општата популација на 26.0% кај субјекти од северно европско потекло, додека неговото отсуство може да го намали ризикот од 5,0% на 3,8%.

Постојат доволни податоци во прилог на препораката за скрининг за HLA-A* 3101 пред започнување на терапија со карбамазепин.

Доколку пациентите од европско потекло или од јапонско потекло се знае дека се позитивни на HLA-A* 3101 алелот, употребата на карбамазепин треба да се земе во предвид само ако се смета дека придобивките ги надминуваат ризиците.

Други дерматолошки реакции

Исто така може да се појават благи кожни реакции, на пр. изолиран макуларен или макулопапуларен егзантем, кои воглавно се минливи и не се опасни. Обично исчезнуваат во рок од неколку денови или недели, било во тек на континуирана терапија или по намалување на дозата. Меѓутоа, со оглед на фактот дека е можно да биде тешко да се направи разлика помеѓу рани знаци на сериозни кожни реакции од благи минливи реакции, лекарот треба да ги држи пациентите под детален надзор и да биде подготвен веднаш да ја прекине употребата на лекот, доколку реакцијата при континуирана употреба се влоши.



Не е потврдено дека алелот HLA-B*1502 го зголемува ризикот од помалку сериозни кожни реакции на карбамазепинот, како што се синдром на пречувствителност на антиконвулзиви или благи кожни реакции (макулопапуларна ерупција).

Пречувствителност

Тегретолот може да предизвика реакција на пречувствителност, вклучувајќи и осип со еозинофилија и Системски Симптоми (DRESS), реактивација на HHV6 поврзана со DRESS, одложена мулти-органска пречувствителност со треска, осип, васкулитис, лимфаденопатија, псевдо лимфома, артралгија, леукопенија, еозинофилија, хепато-спленомегелија, абнормална функција на црниот дроб и синдром на дуктопенија на жолчен канал (уништување и исчезнување на интрахепаталните жолчни канали), кои можат да се појават во различни комбинации. Можат да бидат зафатени и други органи (на пример, белите дробови, бубрезите, панкреасот, срцето, дебелиот срцето), видете во дел 4.8 – Несакани дејства.

Во основа, доколку знаците и симптомите сугерираат дека е можна појава на пречувствителност, Тегретолот треба веданш да се повлече.

Пациентите кои имале реакции на пречувствителност на карбамазепин треба да бидат информирани дека околу 25-30% од овие пациенти можат повторно да доживеат реакции на пречувствителност при употреба на оксакарбазепин (Трилептал).

Вкрстена пречувствителност може да се јави помеѓу карбамазепин и фенитоин.

Тегретолот треба внимателно да се користи кај пациенти со мешани напади кои вклучуваат апсензи, било типични или атипични. Во овие случаи, Тегретол може да ги влоши нападите. Во случај на влошување, Тегретолот треба да се прекине.

Зголемување на фреквенцијата на нападите може да се појави при промена од орална формулација на супозитории.

Ефекти од намалување на дозата и повлекување

Наглото прекинување на Тегретол може да ги забрза нападите, па затоа повлекувањето на карбамазепинот треба да биде постепено. Доколку лекувањето со Тегретол мора нагло да се прекине кај пациенти со епилепсија, преминот кон нов антиепилептик треба да се направи под заштита на некој соодветен лек.

Ендокринолошки ефекти

Пријавено е продорно крварење кај жени кои земаат Тегретол додека користеле хормонални контрацептиви. Тегретол може негативно да влијае на сигурноста на хормоналните контрацептиви, па жените со потенцијал за



забременување треба да се советуваат да користат алтернативни форми на контрола на зачнување додека се на терапија со Тегретол.

Пациентите кои земаат Тегретол и бараат хормонална контрацепција треба да примаат препарати кои содржат не помалку од 50 mg естроген или да користат некакви алтернативни нехормонални методи на контрацепција.

Мониторинг на плазматските нивоа

Иако корелациите помеѓу дозата и плазматските нивоа на карбамазепин односно помеѓу плазматските нивоа и клиничката ефикасност или подносливост се прилично слаби, следењето на плазматските нивоа може да се покаже како корисно во следниве ситуации: драматично зголемување на зачестеноста на напади/ верификација на соработката на пациентите; за време на бременост; кога се лекуваат деца или адолесценти; при суспектни нарушувања на апсорпција; при суспектна токсичност, кога се користат повеќе од еден лек (видете дел 4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција).

Мерки на претпазливост

Тегретол треба да се препишува само после критичка проценка на придобивките и ризиците и под строг мониторинг на пациентите со историја на срцеви, хепатални и ренални оштетувања, несакани хематолошки реакции на други лекови или прекинати текови на терапија со Тегратол.

Се препорачува почетна и периодична анализа на урина и BUN.

Хипонатремија

Познато е дека при користење на карбамазепин имало појава на хипонатремијата. Кај пациенти со претходно постоечки ренални состојби поврзани со ниско ниво на натриум кај пациенти кои истовремено се на терапија со лекови за намалување на натриумот (на пример, диуретици, лекови поврзани со несоодветна секреција на ADH), серумските нивоа на натриум треба да бидат измерени пред воведување на терапијата со карбамазепин. После тоа, истите треба да се мерат приближно на секои две недели, а потоа на месечни интервали во текот на првите три месеци во текот на терапијата или согласно со клиничките потреби. Овие фактори на ризик треба особено да се применуваат кај постари пациенти. Доколку се забележи хипонатриемија, ограничувањето на вода е важна контра-мерка, доколку е клинички индицирано.

Хипотироидизам

Карбамазапинот може да ги намали серумските концентрации на тироидните хормони преку индукција на ензими со што се јавува потреба од зголемување на дозата на тироидната терапијата кај пациенти со хипотироидизам. Сепак, се препорачува следење на тироидната функција за да се прилагоди дозата на тироидната терапија.



Антихолинергични ефекти

Тегретол има благо антихолинергично дејство; поради тоа, пациенти со зголемен интраокуларен притисок и ретенција на урина треба будно да се следат за време на терапијата (видете дел. 4.8).

Психијатриски дејства

Можноста од активација на латентна психоза и, кај постари пациенти, конфузија или агитација, треба постојано да се зема во предвид.

Интеракции

Истовремената администрација на инхибитори на CYP3A4 или инхибитори на епоксид хидролаза со карбамазепин може да доведе со несакани дејства (зголемување на плазматските концентрации на карбамазепин, односно карбамазепин-10,11 епоксид). Дозирањето на Тегретол треба да се прилагоди согласно следените плазматски нивоа.

Истовремената администрација на индуктори на CYP3A4 со карбамазепин може да доведе со намалување на плазматските концентрации на карбамазепин и намалување на неговиот терапевтски ефект, додека прекинувањето на индукторите на CYP3A4 може да го зголеми плазматските концентрации на карбамазепин. Може да има потреба од прилагодување на дозата на Тегретол.

Карбамазепинот е потентен индуктор на CYP3A4 и други ензимски системи во хепарот фаза I и фаза II и затоа може да ги намали плазматските концентрации на лековите кои се земаат истовремено и главно се метаболизираат од CYP3A4 со индукција на нивниот метаболизам. Видете го делот 4.5 Интеракции.

Пациентките кои имаат потенцијал за забременување треба да се предупредат дека истовремената употреба на Тегретол со хормонални контрацептиви може да ги направи истите неефективни (види во дел 4.5 Интеракции и 4.6 Бременост и доење). При терапија со Тегретол, се препорачуваат нехормонални форми на контрацепција.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) е главниот ензим кој катализира создавање на активен метаболит карбамазепин 10, 11-епоксид. Истовремено земање на инхибитори на CYP3A4 може да ја зголеми плазматската концентрација на карбамазепин и веројатноста од појава на несакани дејства. Истовремено земање на индуктори на CYP3A4 може да го зголеми метаболизмот на карбамазепин, да ја намали неговата концентрација во серумот и терапевтското дејство.



Слично, при престанување на земање на индуктори на CYP3A4, може да се намали метаболизмот на карбамазепин, што води до зголемување на неговите плазматски концентрации.

Карбамазепин е потентен индуктор на CYP3A4 и на други ензимски системи во хепарот фаза I и фаза II, па затоа може да ги намалат плазматските концентрации на истовремено примени лекови кои главно се метаболизираат од страна на CYP3A4 со индикција на неговиот метаболизам.

Хуманата микрозомална епоксид хидролаза е идентификувана како ензим кој е одговорен за создавање на дериватот 10,11-трансдиол од карбамазепин -10,11 епоксид. Истовремената примена на инхибитори на хуманата микрозомална епоксид хидролаза може да резултира со покачени концентрации на карбамазепин -10,11 епоксид во плазмата.

Интеракции кои резултираат во контраиндикации

Употребата на Тегретол е контраиндицирана во комбинација со MAO инхибитори; карбамазепин смее да се употреби откако ќе помине најмалку 2 недели од последната доза на MAO инхибитори, или подолго доколку клиничката состојба го дозволува тоа (видете во делот за контраиндикации).

Аналгетици, анти-инфламаторни лекови: декстропропоксифен

Андрогени: даназол

Антибиотици: макролиди (еритромицин, кларитромицин), ципрофлоксацин

Антидепресиви: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, тразодон

Антиепилептици: вигабатрин

Антимикотици: азоли (итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Се препорачуваат алтернативни анти-конвулзанти кај пациентите кои се лекуваат со вориконазол или итраконазол

Антихистаминици: лоратадин

Антипсихотици: оланзапин

Антитуберкулозици: изониазид

Антивирутици: инхибитори на протеаза при лекување на HIV инфекција (на пример, ритонавир)

Инхибитори на карбоанхидраза: ацетазоламид

Кардиоваскуларни лекови: дилтиазем, верапамил

Гастроинтестинални лекови: евентуално циметидин, омепразол



Останати интеракции: сок од грејпфрут, никотинамид (само при високи дози)

Агенси кои можат да го зголемат плазматското ниво на активниот метаболит на карбамазепин-10,11-епоксид:

Со оглед на тоа дека зголемените плазматски нивоа на карбамазепин-10,11-епоксид може да резултираат со несакани дејства (на пр. вртоглавица, поспаност, атаксија, диплопија), дозата на Тегретол треба адекватно да се прилагодува и/или да се следат нивоата во плазмата, кога лекот се користи истовремено со следниве супстанции:

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

Лекови кои можат да ги намалат плазматските нивоа на карбамазепин:

Може да биде потребно прилагодување на дозата на Тегретол при истовремена употреба на следниве лекови:

Антиепилептици: окскарбазепин, фелбамат, фенитоин (за да се избегне фенитоидна интоксикација и субтерапевтски концентрации на карбамазепин, се препорачува да се прилагодат плазматските концентрации на фенитоин на 13 микрограма/мЛ пред да се додаде карбамазепинот во терапијата) и фосфенитоин, примидон, и, иако податоците се делумно контрадикторни, евентуално клоназепам.

Антинеопластици: цисплатин или доксорубицин

Антитуберкулотичи: рифампицин

Бронходилататори или анти-асматски лекови: теофилин, аминофилин

Дерматолошки лекови: изотретиноин

Останати интеракции: билни препарати кои содржат кантарион (*hypericum perforatum*)

Дејство на Тегретол на плазматските нивоа на истовремено употребените агенси:

Карбамазепинот може да го намали плазматското ниво, да го намали или дури да го поништи дејството на подолунаведените лекови, па поради тоа може да биде потребно да се прилагоди нивната доза при истовремена употреба.

Аналгетици, анти-инфламаторни агенси: бупренорфин, метадон, парацетамол (долготрајната администрација на карбамазепин и парацетамол (ацетаминофен) може да се поврзе со хепатотоксичност), трамадол

Антибиотици: доксициклин, рифабутин

Антикоагуланси: перорални антикоагуланси (на пример, варфарин, аценокумарол, ривароксабан, дибагатран, апиксабан и едоксабан)



Антидепресиви: бупропион, циталопрам, миансерин, сертралин, тразодон, трициклични антидепресиви (на пр. имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин)

Антиеметици: апрепитант

Антиепилептици: клобазам, клоназепам, етосуксимид, ламотригин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, валпроична киселина, зонисамид. За да се избегне фенитоидна интоксикација и субтерапевтски концентрации на карбамазепин, се препорачува да се прилагодат плазматските концентрации на фенитоин на 13 микрограма/мЛ пред да се додаде карбамазепинот во терапијата. Има ретки пријави на зголемени плазматски ниво на мефенитоин.

Антифунгали: интраконазол, вериконазол. Алтернативни анти-конвулзанти може да се препорачаат кај пациенти кои се лекуваат со интраконазол или вериконазол.

Антихелмици: албендазол

Антинеопластици: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимуc

Антипсихотици: клозапин, халоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол, палиперидон.

Антивиротици: инхибитори на протеаза при лекување на HIV (на пример, индинавир, ритонавир, саквинавир)

Анксиолитици: алпразолам.

Бронходилататори или анти-асматични лекови: теофилин

Контрацептиви: хормонални контрацептиви (треба да се размисли за матернативни контрацептивни методи)

Кардиоваскуларни лекови: блокатори на калциумови канали (група на дихидропиридины) на пример, фелодипин, дигоксин, симвастатин, атростатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин.

Кортикостероиди: кортикостероиди (на пример, преднисолон, дексаметазон)

Лекови кои се користат за еректилна дисфункција: тадалафил

Имуносупресиви: циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус

Тироидни агенци: левотироксин

Останати интеракции помеѓу лековите: лекови кои содржат естроген и/или прогестерон



Комбинации за кои е потребна специфична проценка:

Забележано е дека истовремената употреба на карбамазепин и леветирацетам предизвикува зголемена токсичност индуцирана од карбамазепинот.

Забележано е дека истовремената употреба на карбамазепин и изониазид ја зголемува хепатотоксичноста индуцирана од изониазидот.

Истовремената употреба на карбамазепин и литиум може да доведе до зголемување на невротоксичноста на литиум и покрај неговите плазматски нивоа во рамките на терапевтските вредности. Комбинација на карбамазепин и метоклопрамид или карбамазепин и невroleптици, на пример, халоперидол, тиоридазин, може да резултира со зголемување на невролошките несакани дејства.

Истовремената употреба со некои диуретици (хидрохлоротиазид, фуросемид) може да доведе до симптоматска хипонатремија.

Карбамазепинот може да ги антагонизира дејствата на недеполяризирачките мускулни релаксанти (на пример, панкурониум). Може да се покаже дека е потребно да се зголеми нивната доза, а пациентите треба внимателно да се следат, бидејќи закрепнувањето од невромускулна блокада може да биде побрзо отколку што се очекува.

Карбамазепинот, како и другите психоактивни лекови може да ја намали толеранцијата на алкохолот. Затоа, во текот на примена на карбамазепин се препорачува воздржување од консумирање на алкохол.

Истовремената употреба на карбамазепин со директните орални антикоагуланти (ривароксабан, дибагатран, апиксабан и едоксабан) може да доведе до намалени плазматски концентрации на директниот орален антикоагулант, со што се јавува ризик од тромбоза. Затоа, доколку е неопходна истовремена употреба, треба будно да се следат симптомите и знаците за тромбоза.

Влијание врз серолошките тестови

Карбамазепинот може да резултира во лажни позитивни концентрации на перфеназин при HPLC анализа заради ваквото влијание.

Карбамазепинот и 10,11-епокси метаболитот може да резултира во лажни позитивни концентрации на трицикличен антидепресант.

4.6. Бременост и лактација

Бременост

Познато е дека потомците на нелекувани мајки заболени од епилепсија се посклони на развојни нарушувања, вклучувајќи и малформации. Пријавени се развојни нарушувања и малформации, вклучувајќи ги спина бифида како и други конгенитални аномалии, на пример, карниофацијални дефекти,



кардиоваскуларни малформации, хипоспадиа и аномалии на различни органски системи кои се поврзуваат со употреба на Тегратол. Пациентите треба да се советуваат во однос на зголемениот ризик од малформации и да им биде дадена можност за пред-натално снимање. Врз основа на податоците од регистарот на бременост на Северна Америка, стапката на поголеми конгенитални малформации, дефинирани како структурални абнормалности ос хирушко, медицинско и козметичко значење, дијагностицирани во рок од 12 недели од раѓањето била 3,0% (95% CI 2,1 до 4,2%) кај мајки изложени на монотерапија со карбамазепин во првото тромесечје и 1,1 % (95% CI 0,35 до 2,5%) кај бремени жени кои не земале никаков антиепилептичен лек (релативен ризик 2,7, 95% CI 1,1 до 7,0%)

Треба да се земат во предвид следниве податоци:

- Треба особено претпазливо да се лекуваат бремени жени со епилепсија.
- Доколку жените кои примаат Тегретол, забременат или планираат да забременат, или ако проблемот поради кои треба да се иницира лекување со карбамазепин се јавува за време на бременоста, лекарот мора внимателно да ги измери потенцијалните придобивки на лекот во однос на ризиците од истиот, особено во првите 3 месеци од бременоста.
- Кај жените во репродуктивен период, Тегретол треба, кога е можно, да се дава како монотерапија, поради тоа што е поголема можноста за конгенитални аномалии кај деца во случаи кога мајките биле на комбинирана терапија отколку при монотерапија. Ризикот од малформации после изложеност на карбамазепин како политерапија може да зависниот од различни лекови кои с користат и може да биде повисок при политерапија која вклучува валпроат.
- Потребно е да се дава минимална ефективна доза и редовно следење на плазматските нивоа на лекот. Плазматските концентрации треба да се држат на ниското ниво на терапевтскиот дијапазон од 4 до 12 микрограми/мЛ само доколку е има контрола на нападите. Постојат докази кои навестуваат дека ризикот од малформации од карбамазепин може да зависат од дозата, т.е. при доза <400 mg на ден, стапките на малформации биле пониски отколку при високи дози на карбамазепин.
- Пациентите потребно е да бидат советувани во врска со можноста од зголемен ризик од настанување на малформации и да им биде дадена можност за пренатална дијагностика.
- Во текот на бременост, ефективната антиепилептична терапија не смее да се прекинува бидејќи влошувањето на болеста може да делува штетно како на мајката така и на фетусот.

Мониторинг и превенција

Недостаток на фолна киселина може да се случи за време на бременоста. За антиепилептиците се знае дека го влошуваат недостатокот на фолна киселина. Овој недостаток на фолна киселина може да допринесе за зголемување на инциденцата на малформации на плодот кај мајките кои се лекувани со антиепилептици. Поради тоа пред и за време на бременоста се советува да се земаат препарати на фолна киселина.



Новороденчиња

Со цел да се спречи хеморагиска болест на новороденчињата, се препорачува давање на витамин К на мајките во текот на последните неколку недели од бременоста, а потоа и на новороденчето.

Забележани се неколку случаи на неонатални конвулзии и/или респираторна депресија, кои биле поврзани со мајките кои земале Тегретол и други антиепилептици. Забележани се исто така неколку случаи на повраќање, дијареа и/или намалено хранење кај новороденчиња на мајки кои земале Тегретол. Овие реакции може да претставуваат неонатален апстиненцијален синдром.

Жени со репродуктивен потенцијал и контрацептивни мерки

Заради индукција на ензими, Тегретолот може да резултира во неефективност на оралните контрацептивни лекови кои содржат естроген и/или прогестерон. Жените во репродуктивен период треба да се советуваат да користат алтернативни контрацептивни средства додека се на терапија со Тегретол.

Доење

Карбамазепинот преминува во мајчиното млеко (околу 25 - 60% од плазматската концентрација). Треба добро да се размисли за придобивките од доењето во споредба со можните несакани дејства кои може да се појават кај доенчињата. Мајките можат да ги дојат новороденчињата само во случаи доколку доенчето може да биде соодветно следено, поради можноста од настанување на несакани дејства (на пр. поспаност, алергиски кожни реакции). Има пријави на холестатски хепатитис кај новороденчиња кои биле изложени на карбамазепин во текот на пост-наталниот период и доењето. Затоа, доените новороденчиња на мајки кои се на карбамазепин треба внимателно да се набљудуваат заради несакани хепатобилијарни ефекти.

Плодност

Опишани се многу ретки случаи на нарушена плодност и/или абнормална сперматогенеза кај мажи.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Тегретол може да предизвика вртоглавица и поспаност, особено на почетокот на лекувањето и поприлагодување на дозата, поради што способноста на реагирање може да биде ослабена. Затоа пациентите треба да бидат известени за потенцијалните опасности при управување со моторно возило или ракување со машини додека употребуваат карбамазепин.

4.8. Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил



Особено на почетокот на лекувањето со Тегретол, или доколку почетната доза е превисока или при лекување на постари пациенти, некои несакани дејства се јавуваат често или многу често: на пр. несакани дејства на централниот нервен систем (вртоглавица, главоболка, атаксија, поспаност, замор и диплопија), гастроинтестинални нарушувања (гадење и повраќање) како и алергиски кожни реакции.

Несаканите дејства зависни од дозата обично исчезнуваат после неколку дена, спонтано или после намалување на дозата. Несаканите дејства на централниот нервен систем се манифестации на релативно предозирање или значителни флукуации на плазматските нивоа. Во такви случаи се препорачува следење на плазматските концентрации и делење на вкупната дневна доза во неколку помали поединечни дози (на пр. 3-4).

Табеларен приказ на несаканите дејства на лекот собрани од клинички испитувања и од спонтани извештаи

Несаканите дејства од клиничките испитувања се наведени според MedDRA системот на органски системи. Во рамките на секој органски систем, несаканите дејства на лекот се рангирани по зачестеност, каде први доаѓаат најчестите. Во рамките на секоја зачестеност, несаканите дејства се презентирани по опаѓачка сериозност. Освен тоа, соодветната категорија на зачестеност за секое несакано дејство се заснова на следната конвенција (CIOMS III): Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и многу ретки ($< 1/10000$).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Многу чести:	леукопенија
Чести:	тромбоцитопенија, еозинофилија
Ретки:	леукоцитоза, лимфаденопатија
Многу ретки:	агранулоцитоза, апластична анемија, панцитопенија, аплазија на црвената крвна лоза, анемија, мегалобластна анемија, ретикулоцитоза, хемолитична анемија
Непознато:	депресија на коскената срцевина
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Ретки:	одложена реакција на пречувствителност која може да зафати повеќе органи со температура, осипи, васкулитис, лимфаденопатија, псевдолимфом, артралгија, леукопенија, еозинофилија, хепатоспленомегалија, нарушени испитувања на функцијата на хепарот и синдром на исчезнување на жолчни канали (деструкција и исчезнување на интрахепатални жолчни канали) кои се јавуваат во различни комбинации. Другите органи исто така може да бидат зафатени (на пр. хепарот, белите дробови, бубрезите, панкреасот, миокардот, дебелото црево).
Многу ретки:	анафилактична реакција, ангионевротски едем, хипогамаглобулинемија
Непознато**:	Осип од лекот со еозинофилија и системски симптоми

	(DRESS)
Инфекции и инфестации	
Непознато**:	реактивација на инфекција на хуман херпес вирус 6
Ендокрини нарушувања	
Чести:	едем, ретенција на течности, зголемување на телесната тежина, хипонатриемија и намалена осмоларност на плазмата поради синдромот на несоодветна секреција на антидиуретскиот хормон, што може да доведе до интоксикација со вода со следниве симптоми: летаргија, повраќање, главоболка, ментална конфузија, невролошки нарушувања.
Многу ретки:	галактореа, гинаекомастија
Нарушувања на метаболизмот исхраната	
Чести:	недостаток на фолна киселина, намален апетит
Многу ретки:	акутна порфирија (акутна интермитентна порфирија), неактуна порфирија (порфирија cutanea tarda).
Психијатриски нарушувања	
Ретки:	халуцинации (визуелни и аудио), депресија, агресија, агитација, немир, состојба на конфузија
Многу ретки:	активација на психоза
Нарушувања на нервниот систем	
Многу чести:	вртоглавица, атаксија, поспаност
Чести:	диплопија, главоболка
Помалку чести:	неконтролирани абнормални движења (на пример, тремор, астериксис, дистонија, тикови), нистагмус.
Ретки:	дискинезија, нарушувања на движењата на окото, нарушувања на говорот (на пример, дизартрија или нејасен говор), хореоатетоза, периферна невропатија, парестезија и пареза.
Многу ретки:	невролептичен малигнен синдром, асептичен менингитис со миоклонус и периферна еозинофилија, дисгеузија
Непознато**:	седација, нарушување на меморијата
Нарушувања на окото	
Чести:	нарушување на окуломоториката (на пример, заматен вид), лентикуларно
Многу ретки:	опациетет на леќата, конјунктивитис,
Нарушувања на увото и лабиринтот	
Многу ретки:	нарушувања на слухот, на пример, тинитус, хиперакузија, хипоакузија, нарушувања на перцепцијата на висината на гласот
Срцеви нарушувања	
Ретки:	нарушувања на срцевата спроводливост
Многу ретки:	аритмија, атриовентикларен блок со синкопа, брадикардија, конгестивно срцево затајување, влошување на коронарна артериска болест
Васкуларни нарушувања	
Ретки:	хипертензија или хипотензија
Многу ретки:	циркулаторен колапс, емболизам (на пример,



	пулмонарен емболизам), тромбофлебитис
Нарушувања на респираторниот, торакалниот систем и медијастинумот	
Многу ретки:	белодробна пречувствителност карактеризирана со температура, диспнеја, пневмонитис или пневмонија
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	
Многу чести:	мачнина, повраќање
Чести:	сува уста, со супозитории, можна е иритација на ректумот
Помалку чести:	дијареа, опстипација
Ретки:	болки во стомакот
Многу ретки:	панкреатитис, глоситис, стоматитис
Непознато**:	колитис
Хепатобилијарни нарушувања	
Ретки:	холестатски хепатитис, хепатоцелуларен или мешан тип, синдром на исчезнување на жолчните канали, жолтица.
Многу ретки:	хепатален застој, грануломатозен хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Многу чести:	уртикарија која може да биде и сериозна дерматолошка алергија
Помалку чести:	системски лупус еритематозус, пруритус
Ретки:	болки во стомакот
Многу ретки:	Стивен - Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза, фотосензитивност, еритема мултиформе, еритема нодозум, промени на пигментација на кожата, пурпура, акни, потење, алопеција, хирзутизам
Непознато**:	акутна генерализирана пустулоза (AGEP), кератоза, онихомадеза
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем, сврзното ткиво и коските	
Ретки:	слабост во мускулите
Многу ретки:	нарушувања на коскеиот метаболизам (покачување на плазматскиот калциум и крвен 25-хидрокси-холекалциферол) што води до остеомалација/остеопороза, артралгија, миалгија и грчеви во мускулите
Непознато**:	фрактура
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	
Многу ретки:	тубулоинтерстициски нефритис, затајување на бубрезите, дисфункција на бубрезите (на пример, албуминурија, хематурија, олигурија, зголемени нивоа на уреа/азотемија), ретенција на урина, често мокрење
Нарушување на репродуктивниот систем	
Многу ретки:	сексуални нарушувања/импотенција, абнормална сперматогенеза (со намален број и/или намалена подвижност на сперматозоидите)
Општи нарушувања и состојба на местото на администрација	
Многу чести:	замор
Испитувања	



Многу чести:	гама-глутамол трансфераза (заради индукцијата на хепатланиот ензим) обично не е клинички релевантно
Чести:	покачувања на алкалин фосфатаза во крвта
Помалку чести:	покачени трансаминази
Многу ретки:	зголемен интраокуларен притисок, зголемен холестерол, зголемен липопротеин осо висока густина, зголемени триглицериди во крвта. Абнормални резултати од испитувањата на тироидната функција: намален L-Thyroxin (слободен тироксин, тироксин, три-иодотирокин) и зголемен хормон кој стимулира тироид, обично без клинички манифестации, зголемен пролактин во крвта
Непознато**:	зголемена густина на коските

* кај некои азиски земји, пријавени како ретки. Видете и во делот 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

**** Дополнителни несакани дејства од спонтани извештаи (непозната зачестеност)**

Следниве несакани дејства на лекот се изведени од искуствата после пуштање на лекот во промет како и спонтани пријави и случаи од литературата. Бидејќи овие реакции се доброволно пријавувани од популација чиј број е непознат, не е можно со сигурност да се утврди нивната фреквенција, па затоа се категоризираат како непознати. Несаканите дејства на лекот се наведени според класите на органски системи на MedDRA. Во рамките на секој систем, тие се презентирани по редослед на опаѓање на нивната сериозност.

Има и пријави на намалување на густината на коскената срцевина, остеопенија, остеопороза и фрактури кај пациенти кои се на подолготрајна терапија со карбамазепин. Механизмот со кој карбамазапинот влијае врз метаболизмот на коската не е откриен.

Има растечки докази во однос на поврзаноста на генетските маркери и појавата на кожни ADRs, како што се SJS, TEN, DRESS, AGEP и макулопапуларен оспи. Кај јапонските и европските пациенти, овие реакции се смета дека се поврзани со употребата на карбамазепин и присуството на HLA-A*3101 алелот. Уште еден маркет, HLA-B*1502 се покажал како силно поврзан со SJS и TEN кај поединци од кинеско и тајландско потекло, како и други азиски корени (видете во делот 4.2 и 4.4 за дополнителни информации).

Пријавување на можни несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал несаканите реакции од лековите може да ги пријави во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>



4.9. Предозирање

Знаци и симптоми

Знаците и симптомите на предозирање го вклучуваат централниот нервен систем, кардиоваскуларниот, респираторниот систем и несаканите дјества на лекот наведени во делот 4.8.

Централен нервен систем: Депресија на централниот нервен систем, дезориентираност, поспаност, агитација, халуцинација, кома, заматен вид, нарушувања на говорот, дизартрија, нистагмус, атаксија, дискинезија, иницијална хиперрефлексија, а покасно хипорефлексија, конвулзии, психомоторни нарушувања, миоклонус, хипотермија, мидријаза.

Респираторен систем: Респираторна депресија, белодробен едем.

Кардиоваскуларен систем: Тахикардија, хипотензија и некогаш хипертензија нарушување на спроводливост со продолжување на QRS комплексот, синкопа поврзана со срцев арест.

Гастроинтестинален систем: Повраќање, продолжено гастрично празнење, намален мотилитет на цревата.

Мускулоскелетален систем: Имало случаи каде е пријавена рабдомиолиза поврзана со тоскичноста на карбамазепин.

Ренална функција: Ретенција на урината, олигурија или анурија, ретенција на течности, интоксикација со вода поради непримерна секреција на ADH.

Лабораториски наоди: Хипонатремија, можна метаболна ацидоза, можна хипергликемија, зголемена мускулна креатинин-фосфокиназа.

Лекување

Не постои специфичен антидот.

Лекувањето зависи од клиничката состојба на пациентот и обично подразбира хоспитализација. За да се потврди дијагнозата и да се одреди тежината на предозирање треба да се измери плазматската концентрација на карбамазепин.

Препорачливо е празнење на желудникот, гастрична лаважа и давање на активен јаглен. Најважни се супортивните мерки, континуирано следење на срцевата работа и внимателно коригирање на електролитите во одделот за интензивна нега.

Посебни препораки

Се препорачува хемоперфузија со активен јаглен. Хемодијализа е ефективен метод при справување со предозираност со карбамазепин.



Заради одложена апсорпција, вториот и третиот ден по предозирање треба да се очекува релапс и влошување на симптомите.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Терапевтска класа: Антиепилептици, неуротропични и психотропични агенси (АТС код: N03 AF01). Деривати на дибензазепин.

Како антиепилептик, неговиот спектар на делување вклучува: парцијални напади (едноставни и комплексни) со или без секундарна генерализација; генерализирани тонични-клонични напади, како и комбинација од двата типови на напади.

Механизмот на дејствување на карбамазепин, активната супстанција на Тегретол, е само делумно разјаснет. Карбамазепин ги стабилизира хиперексцитираните нервни мембрани, ги инхибира повторувачките невронски празнења и го редуцира синаптичкото ширење на ексцитациските импулси. Се смета дека неговиот главен механизам на дејствување може да биде спречување на повторувачко отпуштање на натриум зависните акциски потенцијали во деполаризираниите неврони преку блокада на натриумовите канали кои зависат од употребата и напонот.

Додека со намалување на ослободувањето на глутамат и стабилизирање на невронските мембрани може главно да се објаснат антиепилептичните дејства, депресорното дејство на допаминергичната и норадрергеничната спроводливост на импулситеби можело да биде одговорно за антиманичните својства на карбамазепинот.

5.2 Фармакокинетски својства

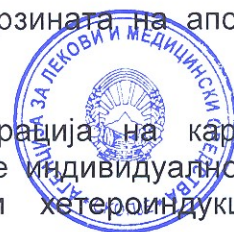
Апсорпција

Карбамазепинот се апсорбира од гастроинтестиналниот систем речиси во целост, но релативно бавно. По земањето на поединечна перорална доза во форма на таблета, максималните плазматски концентрации се постигнуваат во тек на 12 часа. По поединечна перорална доза од 400 mg карбамазепин, просечната максимална концентрација на непроменет карбамазепин во плазмата изнесува приближно 4,5 µg/ml.

Се покажало дека биорасположливоста на тегретол кај различни орални формулации е помеѓу 85-100%.

Земање на храна не влијае значително врз брзината на апсорпцијата, без оглед на дозата на Тагретол.

Состојба на стабилна плазматска концентрација на карбамазепин се постигнува за период од 1 до 2 недели, што е индивидуално и зависно од автоиндукцијата на самиот карбамазепин и хетероиндукцијата поради



истовремени употребени други лекови кои ги индуцираат хепаталните ензими, како и статусот пред лекување, дозирањето и времетраењето на лекувањето.

Различните препарати на карбамазепин може да имаат различна биорасположливост; со цел да се спречи намалување на дејството, ризикот од појава на напади или настанување на несакани дејства, би било разумно да се избегнуваат промени на формулацијата на лекот.

Различните препарати на карбамазепин може да се разликуваат во биорасположливоста; за да се избегне ефектот на ризик од продорни напади или сериозни несакани дејства, можеби би било практично да се избегнуваат промени на формулацијата.

Дистрибуција

70 до 80% од карбамазепинот се врзува за плазматските протеини. Концентрацијата на непроменет лек во цереброспиналната течност и плунката го одразува делот од лекот во плазмата неврзан за плазматските протеини (20 до 30%). Концентрациите во млекото изнесуваат 25 до 60% од соодветната плазматска концентрација.

Карбамазепинот поминува низ плаценталната бариера. По целосна апсорпција, волуменот на дистрибуција на карбамазепин изнесува 0,8 до 1,9 Л/кг.

Биотрансформација

Карбамазепин се метаболизира во хепарот, каде е најважен епоксидниот пат на биотрансформација, со кој се создава 10,11-трансдиол дериват и неговите глукурониди како главни метаболити.

Потврдено е дека цитохром P450 3A4 е главен изоформ кој е одговорен за создавање на фармаколошки активниот карбамазепин-10, 11 епоксид од карбамазепин. Потврдено е дека хуманата микрозомална епоксидна хидролаза е ензим кој е одговорен за создавање на 10,11-трансдиол деривати од карбамазепин-10, 11 епоксид. 9-хидрокси-метил-10-карбамоил акридан е помалку важен метаболит кој е поврзан со овој пат. После поединечна перорална доза на карбамазепин, околу 30% од лекот се појавува во урината во форма на завршни продукти на епоксидниот метаболниот пат.

Други важни патишта на биотрансформација на карбамазепин доведуваат до различни монохидроксилирани соединенија како и до N-глукурониди на карбамазепин кој создава UGT2B7.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на непроменет карбамазепин после поединечна перорална доза изнесува во просек околу 36 часа, додека после повторена примена изнесува само 16 до 24 часа (поради автоиндукција на хепаталниот систем на монооксигеназа), во зависност од должината на лекувањето. Кај



пациентите кои истовремено земаат и други лекови кои ги стимулираат хепаталните ензими (на пр. фенитоин, фенобарбитал) полуживотот на елиминација изнесува 9 до 10 часа.

Просечниот полуживот на елиминација на 10,11-епоксидниот метаболит од плазмата после поединечна перорална доза на самиот епоксид изнесува околу 6 часа.

По примена на поединечна перорална доза од 400 mg карбамазепин, 72% од неа се излачува во урината а 28% во столицата. Околу 2% од дозата се обновува во урината како непроменет лек, а околу 1% како фармаколошки активен 10,11-епоксиден метаболит.

Карактеристики кај пациентите

Концентрациите на карбамазепин во плазмата кои се сметаат за терапевтски значително варираат помеѓу пациентите; за повеќето пациенти тие се движат од 4 до 12 $\mu\text{L/ml}$, што одговара на 17-50 $\mu\text{mol/L}$. Концентрација на 10,11-епоксидот (фармаколошки активниот метаболит): околу 30% од нивото на карбамазепин.

Поради различната брзина на елиминација, кај децата може да бидат потребни поголеми дози на карбамазепин (во mg/kg) во однос на возрасните, за одржување на терапевтската концентрација.

Не постојат податоци дека фармакокинетиката кај постарите пациенти е променета во однос на младите.

Нема достапни податоци за фармакокинетиката кај пациенти со оштетувања на хепаталната или бубрежната функција.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци не покажуваат посебни опасности по луѓето врз основа на конвенционалните студии за токсичност, локална толеранција, генотоксичност и канцероген потенцијал на единечни и повторливи дози. Испитувањата на репродуктивната токсичност кај животни се недоволни за да се исклучи тератогениот ефект на карбамазепинот кај луѓе.

Канцерогеност

Кај стаорци третирани со карбамазепин две години, утврдена е зголемена инциденца на хепатоцелуларни тумори. Но, до денес нема доказ дека овие обсервации се важни за терапевтската примена на карбамазепин кај луѓе.

Репродуктивен токсичност

Кај испитувана на глвци, стаорци и зајаци, пероралната примена на карбамазепин во текот на органогенезата довела до зголемен ембрио-фетален морталитет при дневни дози кои предизвикале токсичност по мајката (над 200



mg/kg телесна тежина дневно). Карбамазепинот бил тератоген во голем број на испитувања, особено кај глувци, но покажал мал или никаков тератоген потенцијал при дози релевантни за луѓе. Во репродуктивните испитувања кај стаорци, доените младенчиња покажале намалена телесна тежина при доза кај мајките од 192 mg/kg.ден.

Плодност

Во испитувања на хроничната токсичност, се појавила поврзана со тестикуларна атрофија и асперматогенеза кај стаорци кои земале карбамазепин. Границата на безбедност на овој ефект не е позната.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Секоја необложена таблета содржи

Силициум диоксид, колоиден, безводен
Микрокристална целулоза
Кармелоза натриум, делумно супституирана
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Непознато.

6.3 Рок на траење

24 месеци

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Таблетите Тегретол 200 mg се во PVC/PE/PVDC блистер пакувања од 50 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Нема.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Италија



8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Novartis Pharma Services Inc. Претставништво Македонија,
Бул. Партизански одреди 15A/2-14, Скопје, Македонија

9. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Таблети Тегретол 200 mg: 11-6292/4 од 31.08.2017

10. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

11. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2018

