

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

TEGRETOL CR / ТЕГРЕТОЛ ЦР 400 mg таблета со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета со модифицирано ослободување содржи 400 mg карбамазепин.

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

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета со модифицирано ослободување

Тегретол ЦР 400 mg таблетите со модифицирано ослободување се кафено-портокалови, овални, биконвексни таблети со ознака "ENE/ENE" и со разделена линија на едната страна на таблетата, со ознака "CG/CG" и разделна црта на другата страна на таблетата..

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Епилепсија: генерализирани тонично-клонични и парцијални напади. Тегретол обично не е ефикасен за лекување на апсанси (petit mal) и миоклонични напади (видете дел 4.4). Освен тоа, нападите можат да се влошат кај пациенти со атипични апсанси.
- Профилакса на манично-депресивни психози кај пациенти кои не одговараат на терапија со литиум.
- Синдром на повлекување од алкохол
- Тригеминална невралгија
- Идиопатска невралгија гласофарингеус
- Болна дијабетична невропатија

4.2 Дозирање и начин на употреба

Тегретол ЦР таблетите се земаат со малку течност во текот на оброкот, по или помеѓу оброците. Тегретол ЦР генерално се употребува во истата вкупна дневна доза како обичните Тегретол таблети, обично поделено во две поединечни дози. Кај мал број на пациенти потребно е да се зголеми дозата кога од обични таблети Тегретол се поминува на Тегретол ЦР, обично кога лекот се користи во комбинација со други лекови.

Пред да се воведат терапијата со карбамазепин, кај одредени популациски групи (Кина, Тајван), се препорачува да се направи скрининг на HLA-B* 1502 поради тоа што тој алел е силен предиктор за ризик од настанување на тежок облик на Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) (видете дел 4.4).

Епилепсија

Кога е возможно карбамазепин се употребува како монотерапија. Лекувањето треба да се започне со мала дневна доза која постепено се зголемува додека не се оптимален ефект.



Во одредување на оптималната доза може да помогне одредувањето на плазматските концентрации на лекот. Ако карбамазепин 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).

Возрасни

Се препорачува со сите формулации на карбамазепин, постепено зголемување на шемата на дозирање која мора да се прилагоди на начин да одговара на потребите на секој поединечен пациент.

Препорачаната почетна доза изнесува 100 до 200 mg карбамазепин еднаш или двапати на ден. Дневната доза постепено се зголемува до постигнување на оптимален терапевтски одговор, обично до 800-1200 mg на ден. Кај некои пациенти може да биде потребно 1600 mg или дури 2000 mg на ден.

Деца

Се препорачува со сите формулации на карбамазепин, постепено зголемување на шемата на дозирање која мора да се прилагоди на начин да одговара на потребите на секој поединечен пациент. Во одредувањето на оптималната доза може да помогне одредувањето на плазматските концентрации на лекот. Вообичаена дневна доза е 10-20 mg/kg телесна тежина, поделена во повеќе поединечни дози.

Тегретол ЦР таблетите не се препорачуваат за деца помлади од 5 години.

Деца од 5 до 10 години: 400 до 600 mg на ден.

Деца од 10 до 15 години: 600 до 1000 mg на ден.

Кога е можно карбамазепин се употребува како монотерапија, но доколку се користи во комбинација со други антиепилептици, се препорачува истиот модел на зголемување на дозата. Доколку карбамазепин се додава на веќе постоечка антиепилептична терапија, тоа треба да се прави постепено додека се одржува или ако е потребно, прилагодува дозата на другиот антиепилептик (видете дел 4.5).

Постари пациенти

Поради интеракцијата на лекови и различните фармакокинетики на антиепилептични лекови, кај постари пациенти потребна е претпазливост при одредување на дозата на карбамазепин.

Тригеминална невралгија и останати болни синдроми

Почетната доза од 200-400 mg дневно постепено се зголемува се додека не исчезне болката. Вообичаената доза е 200 mg 3 до 4 пати на ден. Во некои случаи, можно е да биде потребна дневна доза на карбамазепин од 1600 mg. Кога ќе се постигне задоволителна контрола на болка, дозата постепено се намалува до најмала ефективна доза на одржување. Кај постари пациенти лекувањето се препорачува да се започне со доза од 100 mg двапати на ден.

Кај пациенти со болна дијабетична невропатија, просечна доза на карбамазепин изнесува 200 mg 2-4 пати дневно. Кај пациенти со болна дијабетична невропатија, терапијата не смее да се применува подолго од 4 недели.

Синдром на повлекување од алкохол



Просечна доза на одржување изнесува 200 mg три пати дневно. Кај посериозните случаи, дозата во текот на првите денови од лекувањето може да се зголеми на 400 mg три пати дневно. Кај пациентите со посериозни апстиненциски симптоми, на почетокот на лекувањето карбамазепин се комбинира со седативи-хипнотици (на пр. оксазепам, клометиазол, хлордиазепоксид). По поминување на акутниот стадиум, лекувањето може да се продолжи само со карбамазепин.

Профилактика на манична-депресивна психоза кај пациенти кои не реагираат на терапија со литиум

Почетна доза на карбамазепин е 400mg поделено во 2 дози, која се зголемува постепено се додека 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.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на карбамазепин или на други лекови со слична структура (на пр. трициклични антидепресиви) или на било која друга состојка на лекот.
- AV блок
- Анамнеза на депресија на коскената срцевина
- Анамнеза на хепатална порфирија (на пр. акутна интермитентна порфирија, порфирија variegata, порфирија cutanea tarda).
- Истовремена употреба со инхибитори на моноаминооксидаза (MAO инхибитори). Пред употреба на карбамазепин, MAO инхибиторите треба да се прекинати најмалку 2 недели претходно, доколку дозволува клиничката состојба на пациентот (видете дел 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот

Тегретол смее да се дава само под лекарски надзор. Тегретол смее да се пропише само после критична процена на односот на придобивките и ризикот, и по внимателно следење на пациентите со анамнеза на срцево, хепатално или бубрежно оштетување, неочекувани хематолошки реакции на други лекови или на претходен прекин на лекувањето со Тегретол.

Хематолошки дејства

Агранулоцитоза и апластична анемија се опишани при лекување со карбамазепин. 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. Но, кај поголем број од случаите се покажало дека тие дејства се минливи и дека не сигнализираат почеток на апластична анемија ниту на агранулоцитоза. Меѓутоа, пред почетокот на лекување, 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.



Ако за време на лекувањето бројот на леукоцити или тромбоцити е дефинитивно низок или продолжува да се намалува, лекарот треба темелно да го надгледува пациентот и да се направи комплетна крвна слика. Употребата на Тергетол 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. Земање на Тергетол треба да се прекине во случаи на појава на докажана значајна депресија на коскената срцевина.

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

Сериозни кожни реакции

Во многу ретки случаи при употреба на Тергетол, биле забележани сериозни кожни реакции вклучувајќи токсична епидермална некролиза (TEN, исто така позната и како Lyell-ов синдром) и Stevens-Johnson-ов 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 Тергетол. Ако се појават знаци и симптоми кои укажуваат на тешки кожни реакции (на пр. SJS, Lyell-ов синдром /TEN), употребата на Тергетол мора веднаш да се прекине и да се размисли за алтернативна терапија.

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 создавање на сериозни кожни реакции познати како Stevens-Johnson-ов синдром (SJS). Секогаш кога е можно, пред да се започне лекувањето со карбамазепин, кај поединците од наведеното потекло треба да се направи типизација на алелот HLA-B*1502. 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.

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.

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

Карбамазепинот може да предизвика реакција на пречувствителност, вклучувајќи и оние кој можат да предизвикаат мулти-органска реакција во кои можат да бидат зафатени кожата, хепарот (вклучувајќи интрахепаталните жолчни канали), хематопоетските органи, лимфниот систем и другите органи, поединечно или заедно во склоп на системската реакција (видете дел 4.8).

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.

Вкрстена пречувствителност може да се јави помеѓу карбамазепин и фенитоин. Општо, во случај на појава на симптоми и знаци на реакција на пречувствителност, лекувањето со карбамазепин треба веднаш да се прекине.

Епилептични напади

Тегретол треба да се употребува претпазливо кај пациенти со мешани епилептични напади кои вклучуваат апсанси, било типични или атипични. Кај сите овие состојби, Тегретол може да ги влоши нападите. Во случај на влошување на нападите, Тегретол треба да се прекине.

При премин од перорална формулација на супозитории, постои зголемена можност од појава на епилептични напади.

Хепатална функција

Пред почеток на лекување и периодично во текот на лекувањето со Тегретол, лекарот мора да ја процени функцијата на хепарот, особено кај пациенти со анамнеза на хепатална болест, и кај постарите пациенти. Во случаи на влошување на дисфункцијата на хепарот или акутна болест на хепарот, лекувањето со карбамазепин треба веднаш да се прекине.

Кај пациенти кои употребуваат карбамазепин може да дојде до зголемени нивоа на хепаталните ензими, особено гама-глутамил трансфераза (GGT), што е најверојатно последица на ензимска индукција. Ензимската индукција може да доведе и до умерено покачување на вредностите на алкалната фосфатаза. Наведените зголемувања на хепатално метаболниот капацитет не се индикација за прекинување на терапијата на карбамазепин.

При употреба на карбамазепин многу ретко доаѓа до сериозни хепатални реакции. Доколку се воочат симптоми и знаци на намалена хепатална функција или активна хепатална болест, веднаш треба да се испитаат, а лекувањето со карбамазепин треба веднаш да се прекине се додека не се дознае причината за хепаталното оштетување.

Бубрежна функција

Пред започнување со лекување и периодично во текот на лекувањето со карбамазепин се советува да се направи комплетна анализа на урината и испитувања на бубрежната функција.

Антихолинергични дејства



Тегретол има благо антихолинергично дејство. Поради тоа пациенти со зголемен интраокуларен притисок треба да се запознаат со можните опасности и да се следат за време на терапијата (видете дел. 4.8).

Психијатриски дејства

Забележани се суицидни идеи и однесување кај пациенти третирани со антиепилептици во неколку индикации. Мета-анализа на рандомизирани плацебо контролирани испитувања со антиепилептични лекови исто така покажала дека постои мал зголемен ризик од суицидни мисли и однесување. Достапните податоци не ја исклучуваат можноста од зголемен ризик да има и кај карбамазепин. Поради тоа, пациентите треба да се следат за појава на знаци и симптоми од суицидни идеи и однесување и треба да се размисли за соодветениот облик на лекување. Пациентите (и негователите на пациентите) се советуваат да побараат медицински совет доколку се појават знаци на суицидни идеи или однесување.

Лекарот треба да има предвид за можноста на активирање на латентна психоза, и кај постари пациенти, конфузија или вознемиреност.

Дејства на карбамазепин на естрогенските и/или прогестеронските препарати

Поради ензимска индукција, Тегретол може да предизвика недостаток на терапевтско дејство кај лекови кои содржат естроген и/или прогестерон. Тоа може да доведе до неуспешна контрацепција, враќање на симптомите, појава на пробојно или точкасто крварење.

Пациентите кои земаат Тегретол и имаат потреба од хормонска контрацептивна терапија, треба да примат препарат кој содржи барем 50 µg естроген или да користи други нехормонски методи на контрацепција.

Следење 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).

Намалување на дозата и прекин на употребата

Наглиот прекин на примена на Тегретол може да преципитира епилептични напади. 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 (на пр. диазепам i.v., ректално; или фенитоин i.v.).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) е главен 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. Исто така, при престанување на земање на индуктори на CYP3A4, може да се намали метаболизмот на карбамазепин и да се зголемат неговите концентрации во крвта.

Карбамазепин е јак 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 истиот ензимски систем.

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.

Лекови кои можат да ги зголемат плазматските нивоа на карбамазепин:

Бидејќи зголемените нивоа на карбамазепин во серумот може како последица да имаат несакани дејства (на пр. вртоглавица, поспаност, атаксија, диплопија), дозата на Тегретол треба да се прилагоди соодветно и/или нивоата во плазмата да се следат во случаи на истовремена употреба со следниве лекови:

Аналгетици: декстропропоксифен

Андрогени: даназол

Антибиотици: макролиди (еритромицин, кларитромицин)

Антидепресиви: дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилосазин

Антиепилептици: стирипентол, вигабатрин

Антимикотици: азоли (итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

Антихистаминици: лоратадин, терфенадин

Антипсихотици: оланзапин

Антитуберкулозици: изониазид

Антивиротици: инхибитори на протеаза при лекување на HIV инфекција (ритонавир)

Инхибитори на карбоанхидраза: ацетазоламид

Кардиоваскуларни лекови: дилтиазем, верапамил

Гастроинтестинални лекови: циметидин, омепразол

Мускулни релаксанти: оксидобутирин, дантролен

Антиагрегациони лекови: тиклопидин

Останати интеракции: сок од грејпфрут, никотинамид (кај возрасни, само во повисоки дози)

Лекови 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 прилагоди и/или да се следат нивоата во плазмата, кога лекот се користи истовремено со следниве лекови: 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: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитон, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон, и, иако податоците се делумно контрадикторни, евентуално клоназепам и окскарбазепин.

Антинеопластици: цисплатин или доксорубицин

Антималарици: мефлокин може да го антагонизира антиепилептичкото дејство на Тегретол

Антитуберкулозици: рифампицин

Бронходилататори: теофилин, аминофилин

Дерматолошки лекови: изотретиноин може да ја промени биорасположливоста и/или клиренсот на карбамазепин и карбамазепин-10,11-епоксид. Потребно е да се следат серумските нивоа на карбамазепин.

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

Дејство на Тегретол на плазматските нивоа на истовремено употребените лекови:

Карбамазепин 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: метадон, парацетамол, феназон, трамадол

Антибиотици: доксициклин

Антикоагуланси: перорални антикоагуланси (варфарин, фенопрокумон, дикумарол, аценокумарол)

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

Антиепилептици: клобазам, клоназепам, етосукцимид, фелбамат, ламотригин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, валпроична киселина, зонисамид.

Плазматските нивоа на фенитоин може да се намалат и зголемат при истовремена употреба со карбамазепин, исто така при истовремена употреба опишани се зголемени концентрации на мефенитоин.

Антимикотици: итраконазол

Антихелмици: празиквантел

Антинеопластици: иматиниб

Антипсихотици: клозапин, халоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон.

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

Анксиолитици: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататори: теофилин

Кардиоваскуларни лекови: антагонисти на калциумови канали (дихидропиридинови на пр. фелодипин), дигоксин.

Имуносупресиви: циклоспорин, еверолимус

Хормони: кортикостероиди (преднизолон, дексаметазон), гестринон, тиболон, торемифен,

Хормонски контрацептиви: лекови кои содржат естроген и/или прогестерон (потребно е да се разгледаат и други методи на контрацепција).



Лекови за штитната жлезда: левотироксин

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 невролептици (халоперидол, тиоридазин), може да резултира со зголемување на невролошките несакани дејства (дури и кај терапевтска доза).

Со оглед на тоа дека карбамазепин е структурно сличен со трицикличните антидепресиви, контраиндицирана е неговата истовремена употреба со MAO инхибитори; карбамазепин смее да се употреби откако ќе помине најмалку 2 недели од последната доза на MAO инхибитори.

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

Карбамазепинот може да ги антагонизира дејствата на не-деполяризирачките мускулни релаксанти (на пр. панкурониум). Може да се покаже дека е потребно да се зголеми нивната доза, а пациентите треба внимателно да се следат, бидејќи закрепнувањето од нервомускулна 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 конзумирање на алкохол.

4.6. Бременост и лактација

Бременост

Постојат докази за смрт кај ембрионот, нарушување на растот и други нарушувања во истражувањата кај животни во текот на употребата на карбамазепин (видете дел 5.3)

Познато е дека потомците на нелекувани мајки заболени од епилепсија се посклони на развојни нарушувања, вклучувајќи и малформации. Постои можност, карбамазепин како и сите други антиепилептици да го зголемат тој ризик, но контролираните клинички студии не забележале причинска поврзаност. Сепак, пријавени се развојни нарушувања и малформации, вклучувајќи и спина бифида како и други конгенитални аномалии (на пр. карниофацијални дефекти, кардиоваскуларни малформации, хипоспадија и аномалии на различни органски системи) кои се поврзуваат со употреба на карбамазепин.

Треба да се земат во предвид следниве податоци:

- Треба особено претпазливо да се лекуваат бремени жени со епилепсија.
- Доколку жените кои примаат карбамазепин забременат или планираат да забременат, или ако проблемот поради кој треба да се иницира лекување



со карбамазепин се јави 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, карбамазепин 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.
- Потребно е да се дава минимална ефективна доза и редовно следење на плазматските нивоа на лекот.
- 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.

Недостаток на фолна киселина се појавува 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.

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.

Новороденчиња

Забележани се неколку случаи на неонатални конвулзии и/или респираторна депресија, кои биле поврзани со мајки 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.

Доење

Карбамазепин 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).

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 после прилагодување 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

На почетокот на лекувањето, 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 по неколку дена, спонтано или по 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).

Несакани дејства подредени по зачестеноста можеме да ги класифицираме како:

Многу чести $>1/10$ ($>10\%$); чести $>1/100$ до $<1/10$ ($>1\%$ до $<10\%$); помалку чести $>1/1000$ до $<1/100$ ($>0,1\%$ до $<1\%$); ретки $>1/10000$ до $<1/1000$ ($>0,01\%$ до $<0,1\%$) и многу ретки $<1/10000$ ($<0,01\%$), вклучувајќи поединечни извештаи.

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: вртоглавица, атаксија, поспаност, замор.

Чести: главоболка, диплопија, нарушување на акомодацијата (на пр. замаглен вид).

Помалку чести: неконтролирани абнормални движења (тремор, астериксис, дистонија, тикови), нистагмус.

Ретки: орофацијална дискинезија, окуломоторни нарушувања, нарушувања на говорот (дизартрија), хореоатетоза, периферна невропатија, парестезија, мускулна слабост и пареза.

Многу ретки: нарушувања на вкусот, невролептичен малигнен синдром.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Многу чести: леукопенија

Чести: тромбоцитопенија, еозинофилија

Ретки: леукоцитоза, лимфаденопатија, недостаток на фолна киселина.

Многу ретки: агранулоцитоза, апластична анемија, панцитопенија, аплазија на црвена крвна лоза, анемија, мегалобластна анемија, акутна интермитентна порфирија, порфирија *variegata*, порфирија *cutanea tarda*, ретикулоцитоза и можна хемолитична анемија.

Хепатобилијарни нарушувања

Многу чести: зголемени нивоа на GGT (поради индукција), најчесто не е клинички релевантно.

Чести: зголемени нивоа на алкална фосфатаза

Помалку чести: зголемени нивоа на трансаминаза



Ретки: хепатитис (холестатски, хепатоцелуларен или мешан), синдром на исчезнување на жолчните канали, жолтица.
Многу ретки: грануломатозен хепатитис, хепатален застој.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Многу чести: мачнина, повраќање.
Чести: сува уста, намален апетит.
Помалку чести: дијареа, опстипација.
Ретки: болки во стомакот.
Многу ретки: глоситис, стоматитис, панкреатитис.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: одложена реакција на пречувствителност која може да зафати повеќе органи со температура, кожен исип, васкулитис, лимфаденопатија, псеудолимфом, артралгија, леукопенија, еозинофилија, хепато-спленомегалија и нарушени тестови на функцијата на хепарот, и синдром на исчезнување на жолчни канали (деструкција и исчезнување на интрахепатални жолчни канали). Наведените нарушувања може да се јавуваат во различни комбинации. Другите органи исто така може да бидат зафатени (на пр. хепарот, белите дробови, бубрезите, панкреасот, миокардот, дебелото црево). Лекувањето треба веднаш да се прекине доколку се јави таква реакција на пречувствителност.
Многу ретки: асептички менингитис со миклонус и периферна еозинофилија, анафилактична реакција, ангионевротски едем.

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: зголемени нивоа на пролактин во крвта со или без клинички симптоми како што се галактореја, гинекомастија; нарушени тестови на функцијата на штитната жлезда, намален FT4, FT3 и зголемен TSH, главно без клинички манифестации; нарушување на метаболизмот на коските (намален калциум и 25-ОН-холекалциферол во плазма) кој доведува до остеомалација/остеопороза; зголемено ниво на холестерол (вклучувајќи HDL-холестерол и триглицерици).

Психијатриски нарушувања

Ретки: халуцинации (визуелни или звучни), депресија, анорексија, немир, агресија, агитација, конфузија.
Многу ретки: активација на психоза.

Нарушувања на окото

Ретки: нарушување на окуломоториката
Многу ретки: опациетет на леќата, конјунктивитис, зголемен интраокуларен притисок.

Нарушувања на увото и лабиринтот



Многу ретки: нарушувања на слухот (на пр. тинитус, хиперакузија, хипоакузија, нарушувања на перцепцијата на висината на гласот).

Срцеви нарушувања

Ретки: нарушувања на срцевата спроводливост, хипертензија, хипотензија.

Многу ретки: брадикардија, аритмија, AV-блок со синкопа, колапс, конгестивно срцево затајување, влошување на коронарна артериска болест, тромбофелбитис, тромбоемболија (на пр. белодробна емболија)

Нарушувања на респираторниот, торакалниот систем и медијастинумот

Многу ретки: белодробна пречувствителност карактеризирана со температура, диспнеја, пневмонитис или пневмонија. Доколку се појават такви реакции на пречувствителност, лекувањето треба веднаш да се прекине.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Многу чести: алергиска кожна реакција, уртикарија која може да биде и сериозна.

Помалку чести: ексфолијативен дерматитис и еритродерм.

Ретки: системски лупус еритематозус, пруритус.

Многу ретки: Stevens-Johnson-ов синдром (во некои азиски земји пријавен како ретки, видете дел 4.4), токсична епидермална некролиза, фотосензитивност, еритема мултиформе и нодозум, промени на пигментација на кожата, пурпура, акни, потење, алопеција, хирзутизам.

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем, сврзното ткиво и коските

Многу ретки: артралгија, болка и грчеви во мускулите.

Опишани се случаи со намалена минерална густина на коските, остеопенија, остеопороза и фрактура кај пациенти кои биле на долготрајна терапија со карбамазепин. Механизмот со кој карбамазепин делува на метаболизмот на коските сеуште не е разјаснет.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Многу ретки: интерстициски нефритис, затајување на бубрезите, дисфункција на бубрезите (на пр. албуминурија, хематурија, олигурија, зголемени нивоа на уреа/азотемија), често мокрење, ретенција на урина.

Нарушување на репродуктивниот систем

Многу ретки: сексуални нарушувања/импотенција, абнормална сперматогенеза (со намален број и/или намалена подвижност на сперматозоидите).

Испитувања

Многу ретки: хипогамаглобулинемија

4.9. Предозирање

Првите знаци и симптоми се појавуваат на 1-3 часа по предозирање. Знаците и симптомите на предозирање го вклучуваат централниот нервен систем, кардиоваскуларниот или респираторниот систем.

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 и мидријаза.

Респираторен систем:

- Респираторна депресија, белодробен едем.

Кардиоваскуларен систем:

- Тахикардија, хипотензија и хипертензија, нарушување на спроводливост со продолжување на QRS комплексот, синкопа поврзана со срцев арест.

Гастроинтестинален систем:

- Повраќање, продолжено гастрично празнење, намален мотилитет на цревата.

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 корегирање на електролитите во одделот за интензивна нега. Поради одложена апсорпција, вториот и третиот ден по предозирање треба да се очекува релапс и влошување на симптомите.

Посебни препораки

Хипотензија: употреба на допамин или добутамин интравенски.

Нарушување на срцевиот ритам: лекување на индивидуална основа

Конвулзии: употреба на бензодиазепин (диазепам) или некој друг антиконвулзив на пр. фенорбарбитон (но со претпазливост поради можната депресија) или паралдеhid.

Хипонатриемија (интоксикација со вода): намален внес на течности и бавна и внимателна инфузија на 0,9% NaCl. Се препорачува хемоперфузија со активен јаглен. Форсирана диуреза, хемодијализа и перитонеална дијализа не се ефикасни.

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



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група:

АТС Код: N03AF01 – Препарати кои делуваат на нервниот систем; Антиепилептици; Деривати на карбоксаимид.

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 дејство 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 импулсот би можела да биде одговорна за антиманичните својства на карбамазепинот.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Карбамазепинот се апсорбира од гастроинтестиналниот систем речиси во целост, но релативно бавно при што апсорпцијата може да варира помеѓу различните формулации на лекот и различните пациенти. Максималната концентрација во плазмата се постигнува 24 часа по употреба на Тегретол ЦР таблетите.

Тегретол ЦР има 15% помала биорасположливост во однос на обичните таблети Тегретол, првенствено поради помалите максимални концентрации на карбамазепин во плазмата кој се постигнува по употреба на Тегретол ЦР таблети во однос на обичните таблети Тегретол. Концентрацијата на карбамазепин во плазмата помалку флукутира по употреба на Тегретол ЦР, но автоиндукцијата на метаболизмот е иста како и при употреба на обичните таблети Тегретол.

Биорасположливоста на различните перорални облици на Тегретол е помеѓу 85-100%.

Земање на храна не влијае значително врз брзината на апсорпцијата и количината на апсорбирана супстанција.

Состојбата на динамичка рамнотежа се постигнува за време 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 лекувањето, 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.

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. После целосната апсорпција, волуменот на дистрибуција на карбамазепин изнесува 0,8 до 1,9 l/kg.

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 метаболитниот 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.

После примена на поединечна перорална доза од 400 mg карбамазепин, 72% од неа се излучува 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.

Посебна група на пациенти

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.



Деца

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.

Постари пациенти

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

Пациенти со хепатални или бубрежни нарушувања

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

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Кај животните (глевци, стаорци, зајци) 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, односно дози 10 до 20 пати поголеми од вообичаените дози за луѓе). Кај стаорци при дози од 300 mg/kg телесна тежина дошло до абортус. Донесените фетуси на стаорци покажале ретардација на растот, повторно при дози кои биле токсични по мајката. При испитување на три животински видови немало знаци на тератоген потенцијал, но во едно испитување во кое се користени глевци, карбамазепин (40 до 240 mg/kg телесна тежина на ден, перорално) предизвикал дефекти (воглавно дилатација на церебралните вентрикули) кај 4,7% од изложените фетуси, во споредба со 1,3% од животните во контролираните групи.

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. Испитување на мутагеноста кај бактерии и цицачи дале негативни резултати.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

колоиден, безводен, силициум диоксид;
етилцелулоза;
микрокристална целулоза;
полиакрилат, 30 процентна водена дисперзија;
магнезиум стеарат;
кроскармелоза натриум;
талк;
хипромелоза;
макроголглицерол хидроксистеарат
титан диоксид (E171);
железо оксид, жолт (E172);
железо оксид, црвен (E172).



6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C. Да се заштити од влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

30 (3x10) таблети во (PVC/PE/PVDC-Al) блистер, во кутија.

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

Не постојат посебни упатства за употреба/ракување.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Novartis Pharma Services Inc., Претставништво од Швајцарија Скопје

Ул.Булевар Партизански одреди бр.15А/ 2-14

1000 Скопје Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-6291/4, 31.08.2017

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

08/2011; 11/2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември, 2017.

