

## **PART VI: SAŽETAK PLANA UPRAVLJANJA RIZIKOM**

### **Sažetak plana upravljanja rizikom za lijek Karbamazepin Tillomed 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem (u ovom tekstu tablete karbamazepina):**

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za tablete karbamazepina. Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike tableta karbamazepina, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju za tablete karbamazepina.

Sažetak opisa svojstava tableta karbamazepina i uputa o lijeku pružaju temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o tome kako se tablete karbamazepina trebaju primjenjivati.

Važni novi rizici ili promjene povezane s trenutnim rizicima bit će uključene u ažuriranja RMP-a za tablete karbamazepina.

### **I. Lijek i za što se primjenjuje**

Tablete karbamazepina odobrene su:

- Za liječenje nekih oblika epilepsije (poremećaj u mozgu koji u osoba uzrokuje ponavljajuće napadaje)
- Za liječenje boli u licu koja se naziva neuralgija trigeminusa
- Za napadaje boli u području grla nepoznatog uzroka (prava glosofaringealna neuropatija)
- Za bolna stanja izazvana oštećenjem perifernih živaca kod šećerne bolesti (dijabetička neuropatija)
- Za neepileptičke napadaje kod multiple skleroze kao što su neuralgija trigeminusa, tonički napadaji (napadaji s jednolikom napetošću mišića), napadaji poremećaja govora i pokreta, poremećaji osjeta (paroksizmalna dizaritrija i ataksija, paroksizmalna parestezija) i napadaji boli
- Za prevenciju napadaja kod sindroma ustezanja od alkohola
- Za kontrolu teških poremećaja raspoloženja kad drugi lijekovi ne djeluju ili ako su bolesnici uz primjenu litija doživjeli brze izmjene ciklusa ili kada nisu liječeni litijem.

Sadrži karbamazepin kao djelatnu tvar i primjenjuje se kroz usta.

### **II. Rizici povezani s lijekom i aktivnosti za njihovu minimizaciju i/ili daljnju karakterizaciju**

Važni rizici tableta karbamazepina zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika tableta karbamazepina opisani su u nastavku.

Mjere za minimizaciju identificiranih rizika lijeka mogu biti:

- Određene informacije poput upozorenja, mjera opreza i uputa za ispravnu primjenu u uputi o lijeku namijenjenoj za bolesnike i u sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene radnike
- Određene informacije na pakiranju lijekova
- Odobrene veličine pakiranja lijeka (količina lijeka u pakiranju je određena kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka)
- Način propisivanja lijeka (način kako se lijek propisuje i izdaje bolesnicima (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

Prethodno opisane mjere se nazivaju *rutinskim mjerama minimizacije rizika*.

Osim prethodno navedenih mjera, informacije o nuspojavama se kontinuirano prikupljaju i redovito analiziraju, uključujući provođenje ocjene Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) kako bi se provele trenutne akcije ako je potrebno. Ove mjere sačinjavaju *rutinske farmakovigilancijske aktivnosti*.

## **II.A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju**

Važni rizici tableta karbamazepina su rizici koji zahtijevaju posebne aktivnosti kako bi se minimizirali ili dodatno istražili s ciljem sigurne primjene lijeka. Važni rizici mogu biti identificirani ili potencijalni. Identificirani rizici su oni za koje postoji dovoljno dokaza da su povezani s primjenom tableta karbamazepina. Potencijalni rizici su oni za koje je povezanost s primjenom lijeka moguća temeljem dostupnih podataka, ali nije još potvrđena i zahtijeva daljnja istraživanja. Informacije koje nedostaju su informacije o sigurnoj primjeni lijeka koje je potrebno prikupiti jer trenutno nisu dostupne (npr. informacije o dugotrajnoj primjeni lijeka).

<b>Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju</b>	
Važni identificirani rizici	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)</li><li>• Ozbiljne kožne reakcije osobito u osoba koje su im genetski podložne (ozbiljne kožne reakcije osobito u bolesnika s genetskom predispozicijom)</li><li>• Poremećaji krvi (hematološka toksičnost)</li><li>• Bolest jetre (disfunkcija jetre)</li><li>• Niska razina natrija u krvi (hiponatrijemija)</li><li>• Primjena hormonskih tableta za sprečavanje začeca zajedno s karbamazepinom (istodobna primjena s hormonskim kontraceptivima)</li><li>• Prirođeni poremećaji u nerođenog djeteta (teratogenost)</li><li>• Upala jetre uzrokovana opstrukcijom protoka žuči i druge nuspojave prilikom primjene tijekom dojenja (kolestatski hepatitis i druge nuspojave prilikom primjene tijekom dojenja)</li></ul>
Važni potencijalni rizici	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pogoršanje napadaja pri iznenadnom prestanku uzimanja ili promjeni formulacije karbamazepina (egzacerbacija napadaja pri naglom prekidu primjene ili promjeni formulacije)</li><li>• Psihičke nuspojave, uključujući razmišljanje o samoubojstvu i ponašanje koje vodi do njega (psihijatrijske nuspojave, uključujući suicidalne ideacije i ponašanja)</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Povećan rizik od stvaranja ugrušaka u krvnim žilama pri istodobnoj primjeni karbamazepina i lijekova koji sprečavaju zgrušavanje krvi (npr. rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban, fenprokumon i dikumarol) [Povećan rizik od tromboze pri istodobnoj primjeni karbamazepina i izravno djelujućih oralnih antikoagulansa (rivaroksabana, dabigatrana, apiksabana, edoksabana, fenprokumona i dikumarola)]</li> <li>• Poremećaji povezani s mozgom i kralježničkom moždinom (neurološki poremećaji)</li> <li>• Nemogućnost reprodukcije u muškaraca (oštećenje plodnosti u muškaraca)</li> </ul>
Informacije koje nedostaju	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema</li> </ul>

## II.B Sažetak važnih rizika

### Važni identificirani rizici

<b>Alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	<p>Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da karbamazepin može uzrokovati alergijske reakcije, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), reaktivaciju humanog herpesvirusa 6 (HHV6) povezanu s DRESS-om, odgođeni multiorganski poremećaj preosjetljivosti s vrućicom, osipom, upalom krvnih žila, otečenim ili uvećanim limfnim čvorovima, benignim nakupljanjem upalnih stanica (pseudolinfomom), bolovima u zglobovima, smanjenim brojem leukocita, povećanim brojem eozinofila, povećanjem jetre i slezene, abnormalnim nalazima testova funkcije jetre i sindromom nestanka žučnih vodova (razaranje i nestanak intrahepatalnih žučnih vodova) koji se mogu pojaviti u različitim kombinacijama. Također mogu biti zahvaćeni i drugi organi (npr. pluća, bubrezi, gušterača, srčani mišić, debelo crijevo).</p> <p>Križna preosjetljivost može se javiti između karbamazepina i fenitoina.</p>
Rizični faktori i rizične skupine	<p>Iako razvoj preosjetljivosti na lijek nije moguće predvidjeti sa sigurnošću, za neke je faktore poznato da njihova prisutnost povećava vjerojatnost od pojave takvih reakcija. Ti faktori mogu uključivati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faktori povezani s lijekom: Priroda lijeka, stupanj izloženosti (doza, trajanje, učestalost), put primjene i križna senzibilizacija</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faktori povezani s primateljem: Dob i spol, genetski čimbenici (tip ljudskog leukocitnog antigena (HLA), tip acetilatora), trenutna bolest (npr. prisutnost Epstein-Barrovog virusa (EBV), virusa ljudske imunodeficijencije (HIV), astma), prethodne reakcije na lijek i sindrom multiple preosjetljivosti.</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

<b>Ozbiljne kožne reakcije osobito u osoba koje su im genetski podložne (ozbiljne kožne reakcije osobito u bolesnika s genetskom predispozicijom)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	<p>Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da su tijekom liječenja karbamazepinom prijavljene ozbiljne, a ponekad i smrtonosne kožne reakcije, uključujući ozbiljnu bolest s nastankom mjehura na koži, u ustima, na očima i genitalijama [toksična epidermalna nekroliza (TEN, poznata i kao Lyellov sindrom) i SJS].</p> <p>Takve ozbiljne kožne reakcije mogu biti češće u osoba iz nekih azijskih zemalja. Rizik od tih reakcija u bolesnika kineskog (Han) i tajlandskog porijekla može se predvidjeti testiranjem uzorka krvi.</p> <p>Uz primjenu karbamazepina također mogu nastati blage kožne reakcije, npr. izolirani makularni ili makulopapularni egzantem, koje su uglavnom prolazne i nisu opasne. One se obično povuku unutar nekoliko dana ili tjedana, bilo tijekom nastavka liječenja, bilo nakon smanjenja doze.</p>
Rizični faktori i rizične skupine	<p>Procjenjuje se da te reakcije nastaju u 1 do 6 na 10 000 novih korisnika u zemljama s pretežito bjelačkim populacijama, ali se procjenjuje da rizik u nekim azijskim zemljama može biti i do 10 puta veći.</p> <p>Sve je više dokaza koji otkrivaju ulogu različitih HLA alela u predispoziciji bolesnika za imunosno posredovane nuspojave. Rizične skupine uključuju osobe koje imaju:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alel HLA-B*1502 (u populaciji Kineza Han, tajlandskoj i drugim azijskim populacijama)</li> <li>Alel HLA-A*3101 (u populacijama europskog i japanskog porijekla): Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik od kožnih reakcija izazvanih karbamazepinom (većinom lakših oblika) od 5,0 % u općoj populaciji do 26,0 % među ispitanicima sjevernoeuropskog porijekla, dok njegova odsutnost smanjuje rizik od 5,0 % do 3,8 %.</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

<b>Poremećaji krvi (hematološka toksičnost)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da je uz primjenu karbamazepina povezana pojava agranulocitoze i aplastične anemije, no zbog vrlo male učestalosti ovih stanja teško je procijeniti stvarni rizik pri primjeni karbamazepina.  Povremeno do često se povezano s primjenom karbamazepina javlja smanjenje broja trombocita ili leukocita.
Rizični faktori i rizične skupine	Rizične skupine uključuju: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnike s depresijom koštane srži u anamnezi</li> <li>• Bolesnike s malim brojem leukocita prije početka liječenja</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

<b>Bolest jetre (disfunkcija jetre)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da neki nalazi pretraga jetrene funkcije u bolesnika koji primaju karbamazepin mogu biti abnormalni, osobito gamaglutamiltransferaza. To je vjerojatno posljedica indukcije jetrenih enzima. Zbog indukcije enzima može također doći i do blagog porasta alkalne fosfataze.  Teške jetrene reakcije na karbamazepin javljaju se vrlo rijetko.  Do hepatotoksičnosti također može doći i pri istodobnoj primjeni karbamazepina i lijekova koji utječu na funkciju jetre, npr. analgetika i protuupalnih lijekova (buprenorfin, metadon, paracetamol) te izonijazida.
Rizični faktori i rizične skupine	Rizične skupine uključuju: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnike s bolešću jetre ili jetrenim porfirijama u anamnezi (npr. akutna intermitentna porfirija, <i>porphyria variegata</i>, <i>porphyria cutanea tarda</i>)</li> <li>• Starije bolesnike</li> </ul> Rizični faktori uključuju: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istodobnu primjenu karbamazepina i lijekova koji utječu na funkciju jetre, npr. analgetika i protuupalnih lijekova (buprenorfin, metadon, paracetamol) te izonijazida.</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

<b>Niska razina natrija u krvi (hiponatrijemija)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da je poznato da se uz primjenu karbamazepina javlja hiponatrijemija. Istodobno liječenje karbamazepinom i nekim diureticima (hidroklorotiazid, furosemid) može dovesti do simptomatske hiponatrijemije.
Rizični faktori i rizične skupine	Rizične skupine uključuju: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prethodno postojeće bolesti bubrega povezane s niskom razinom natrija</li> <li>• Starije bolesnike</li> </ul> Rizični faktori uključuju: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istodobnu primjenu s lijekovima koji snižavaju razinu natrija (npr. tablete za izmokravanje (hidroklorotiazid, furosemid), lijekovi povezani s neodgovarajućim lučenjem antidiuretskog hormona)</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka <i>"Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"</i>

<b>Primjena hormonskih tableta za sprečavanje začeća zajedno s karbamazepinom (istodobna primjena s hormonskim kontraceptivima)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da su u žena koje su uzimale karbamazepin tijekom primjene hormonskih kontraceptiva prijavljena ozbiljna krvarenja.  Kombinirane peroralne tablete za kontrolu začeća i antiepileptici mogu međusobno interagirati te dovesti do terapijskog neuspjeha bilo kojeg od ta dva lijeka, što može dovesti do neželjene trudnoće i/ili povećane učestalosti napadaja. Neuspjeh kontrole začeća ozbiljan je problem za svaku ženu, ali je osobito značajan u žena s epilepsijom zbog mogućnosti antiepileptika da izazovu prirodene poremećaje u nerođenog djeteta te utjecaja drugih nuspojava na dijete u razvoju.
Rizični faktori i rizične skupine	Istodobna primjena karbamazepina i hormonskih tableta za kontrolu začeća
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka <i>"Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"</i>

<b>Prirođeni poremećaji u nerođenog djeteta (teratogenost)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s	Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da su

lijekom	<p>u povezanosti s primjenom karbamazepina prijavljeni razvojni poremećaji i malformacije, uključujući prirodni poremećaj kod kojeg se djetetova kralježnička moždina ne razvije pravilno (spina bifida), a također i drugi prirodni poremećaji npr. kraniofacijalni defekti kao što su rascjep usne/nepca, poremećaji srca, prirodni poremećaj kod kojeg se otvor mokraćne cijevi nalazi s donje strane penisa umjesto na njegovom vrhu (hipospadija), nerazvijeni nokti te različiti poremećaji drugih tjelesnih sustava.</p> <p>Poznato je da u trudnoći može doći do nedostatka folne kiseline. Prijavljeno je da antiepileptici pogoršavaju taj nedostatak. Navedeni nedostatak može doprinijeti povećanoj učestalosti prirodnih poremećaja u potomaka žena liječenih od epilepsije.</p>
Rizični faktori i rizične skupine	<p>Rizični faktori uključuju:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izloženost karbamazepinu u majčinoj utrobi</li> <li>• Istodobno liječenje s više antiepileptika tijekom trudnoće</li> <li>• Veće doze karbamazepina</li> <li>• Nedostatak folne kiseline</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

<b>Upala jetre uzrokovana opstrukcijom protoka žuči i druge nuspojave prilikom primjene tijekom dojenja (kolestatski hepatitis i druge nuspojave prilikom primjene tijekom dojenja)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sažetak opisa svojstava lijeka navodi da su prijavljeni slučajevi kolestatskog hepatitisa i drugih nuspojava (npr. izražena somnolencija, kožne alergijske reakcije) u novorođenčadi izložene karbamazepinu tijekom dojenja.
Rizični faktori i rizične skupine	Izloženost tijekom dojenja
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

### Važni potencijalni rizici

<b>Pogoršanje napadaja pri iznenadnom prestanku uzimanja ili promjeni formulacije karbamazepina (egzacerbacija napadaja pri naglom prekidu primjene ili promjeni formulacije)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da karbamazepin može pogoršati napadaje u bolesnika s mješovitim napadajima koji uključuju apsans napadaje, bilo tipične bilo

	<p>atipične. Do porasta učestalosti napadaja može doći tijekom prebacivanja s peroralne formulacije na čepiće.</p> <p>Nagli prestanak primjene karbamazepina može pogoršati napadaje.</p> <p>Zabilježeno je nekoliko slučajeva neonatalnih konvulzija i/ili respiracijske depresije povezanih s majčinim istodobnim uzimanjem karbamazepina i drugog antiepileptika. Također je prijavljeno i nekoliko slučajeva povraćanja, proljeva i/ili slabog hranjenja u novorođenčadi majki koje su uzimale karbamazepin. Te reakcije mogu predstavljati neonatalni apstinencijski sindrom.</p>
Rizični faktori i rizične skupine	<p>Rizični faktori uključuju:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nagli prekid primjene karbamazepina</li> <li>• Promjenu formulacije</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	<p>Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"</p>

<p><b>Psihičke nuspojave, uključujući razmišljanje o samoubojstvu i ponašanje koje vodi do njega (psihijatrijske nuspojave, uključujući suicidalne ideacije i ponašanja)</b></p>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	<p>Objavljena literatura i sažetak opisa svojstava lijeka navode da su u bolesnika liječenih antiepilepticima zbog nekoliko indikacija zabilježene suicidalne ideacije i ponašanja.</p> <p>Nadalje, uz primjenu karbamazepina povezana je i mogućnost aktivacije latentne psihoze te konfuzije ili agitacije u starijih bolesnika.</p> <p>Intoksikacija karbamazepinom obično nastupa pri vrlo visokim dozama (4 do 20 g), pri čemu su razine u krvi uvijek iznad 20 µg/ml. U literaturi su opisani slučajevi preživljenja bolesnika u kojih je, bilo nehotice, bilo zbog pokušaja suicida, došlo do izloženosti karbamazepinu s koncentracijom u krvi od 38 µg/ml, ali dio ih je imao smrtni ishod.</p>
Rizični faktori i rizične skupine	<p>Rizični faktori za razvoj karbamazepinom izazvanih psihijatrijskih nuspojava, uključujući suicidalne ideacije i ponašanja su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Psihijatrijski komorbiditet <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Loše raspoloženje (depresija), afektivni poremećaji, ludilo (psihoze), zloupotreba droge</li> <li>○ Poremećaji osobnosti, poremećaji pamćenja, antiepileptici, fenobarbital</li> </ul> </li> <li>– Vrste napadaja</li> <li>– Učestalost napadaja</li> <li>– Pojava epilepsije u mlađoj dobi.</li> </ul>



Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"
------------------------------	---

<b>Povećan rizik od stvaranja ugrušaka u krvnim žilama pri istodobnoj primjeni karbamazepina i lijekova koji sprečavaju zgrušavanje krvi (npr. rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban, fenprokumon i dikumarol) [Povećan rizik od tromboze pri istodobnoj primjeni karbamazepina i izravno djelujućih oralnih antikoagulansa (rivaroksabana, dabigatrana, apiksabana, edoksabana, fenprokumona i dikumarola)]</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sažetak opisa svojstava lijeka navodi da istodobna primjena karbamazepina i izravno djelujućih oralnih lijekova koji sprečavaju zgrušavanje krvi (rivaroksabana, dabigatrana, apiksabana, edoksabana, fenprokumona i dikumarola) može dovesti do smanjenja plazmatskih koncentracija izravno djelujućih oralnih lijekova koji sprečavaju zgrušavanje krvi, što povećava rizik od stvaranja ugrušaka u krvnim žilama.
Rizični faktori i rizične skupine	Istodobna primjena karbamazepina i izravno djelujućih oralnih lijekova koji sprečavaju zgrušavanje krvi (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban, fenprokumon i dikumarol)
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

<b>Poremećaji povezani s mozgom i kralježničkom moždinom (neurološki poremećaji)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sažetak opisa svojstava lijeka navodi da su uz primjenu karbamazepina prijavljeni neurološki poremećaji.  Nadalje, kombinirana primjena karbamazepina s litijem može pojačati neurotoksičnost, a s metoklopramidom ili neurolepticima, npr. haloperidolom, tioridazinom, također može dovesti do veće pojavnosti neuroloških nuspojava.
Rizični faktori i rizične skupine	Rizične skupine uključuju: <ul style="list-style-type: none"><li>Bolesnike s prethodno postojećim neurološkim poremećajima</li></ul> Rizični faktori uključuju: <ul style="list-style-type: none"><li>Kombinirana primjena karbamazepina s litijem, metoklopramidom ili neurolepticima, npr. haloperidolom, tioridazinom</li></ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

<b>Nemogućnost reprodukcije u muškaraca (oštećenje plodnosti u muškaraca)</b>	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Sažetak opisa svojstava lijeka navodi da su u muškaraca vrlo rijeko prijavljeni poremećaji plodnosti i/ili stvaranja sjemene tekućine. Prijavljeni su izolirani slučajevi seksualne disfunkcije kao što su nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije penisa tijekom spolne aktivnosti ili oslabljena spolna želja.
Rizični faktori i rizične skupine	Rizični faktori za oštećenje plodnosti u muškaraca su: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primjena antiepileptika u muškaraca</li> <li>• Psihosocijalni stres</li> </ul>
Mjere za minimizaciju rizika	Sigurnosne informacije u odobrenim informacijama o lijeku su jednake onima referentnog lijeka "Tegretol 200 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem"

### **Informacije koje nedostaju**

Nema

## ***II.C Post-autorizacijski razvojni plan***

### ***II.C.1 Studije koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet***

Nema studija koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili posebna obveza za tablete karbamazepina.

### ***II.C.2 Druge studije u post-autorizacijskom razvojnom planu***

Nije zatraženo provođenje studija za tablete karbamazepina.