

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Karbamazepin Tillomed 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka obložena tableta sadrži 200 mg karbamazepina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg laktoze (u obliku laktoza monohidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Bijele do bjelkaste, okrugle, bikonveksne tablete, promjera približno 9 mm, s utisnutim „297” s jedne strane i „HP” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija – generalizirani toničko-klonički i parcijalni napadaji. Karbamazepin Tillomed je indiciran u bolesnika kojima je tek postavljena dijagnoza epilepsije te u onih bolesnika čija bolest nije kontrolirana trenutnom antikonvulzivnom terapijom ili koju ne podnose.

Napomena: Karbamazepin obično nije djelotvoran kod absansa (petit mal) i miokloničkih napadaja.

Paroksizmalna bol kod neuralgije trigeminusa.

Za profilaksu manično-depresivnih psihoza u bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju litijem.

4.2. Doziranje i način primjene

Prije odluke o početku liječenja u bolesnika kineskog (Han) i tajlandskog porijekla treba, kad god je to moguće, provesti probir na varijantu gena HLA-B*1502 jer taj alel značajno ukazuje na rizik od teškog Stevens-Johnsonova sindroma povezanog s karbamazepinom (vidjeti informacije o genetskim testiranjima i kožnim reakcijama u dijelu 4.4.).

Doziranje

Doza

Liječenje karbamazepinom započinje postupno niskom početnom dozom, ovisno o vrsti i ozbiljnosti kliničke slike, prema potrebama pojedinaca, nakon čega se doza polagano povećava do najučinkovitije doze održavanja.

Dnevna doza obično se primjenjuje kao 1 ili 2 pojedinačne doze.

Općeniti dnevni raspon doziranja iznosi između 400 i 1200 mg karbamazepina. Ukupna dnevna doza karbamazepina od 1600 mg općenito se ne smije prekoračiti jer više doze povećavaju broj nuspojava.

Terapijsku dozu treba utvrditi određivanjem razina u plazmi i na temelju djelotvornosti, osobito u slučaju kombinirane terapije. Iskustvo je pokazalo da je terapijska razina karbamazepina između 4 i 12 mikrograma/ml.

U pojedinim slučajevima potrebna doza može se značajno razlikovati od navedene početne doze i doze održavanja (npr. zbog ubrzanog metabolizma indukcijom enzima ili zbog interakcija lijekova u slučaju kombiniranog liječenja).

Karbamazepin po mogućnosti treba primjenjivati samostalno (monoterapija) za liječenje epilepsije. Liječenje treba nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije.

Pri prelasku na liječenje karbamazepinom potrebno je postupno smanjivati dozu antiepileptika koju se namjerava prekinuti.

Za liječenje epileptičkih napadaja preporučuje se sljedeći opći režim doziranja:

	Početna dnevna doza izražena u mg (ili broj tableta s produljenim oslobađanjem)	Dnevna doza održavanja izražena u mg (ili broj tableta s produljenim oslobađanjem)
<u>Odrasli:</u>	200 mg navečer (1 tableta s produljenim oslobađanjem)	200 – 600 mg ujutro (1 – 3 tablete s produljenim oslobađanjem), 400 – 600 mg navečer (2 – 3 tablete s produljenim oslobađanjem)
<u>Djeca:*</u> <u>6 – 10 godina</u>	200 mg navečer (1 tableta s produljenim oslobađanjem)	200 mg ujutro (1 tableta s produljenim oslobađanjem), 200 – 400 mg navečer (1 – 2 tablete s produljenim oslobađanjem)
<u>11 – 15 godina</u>	200 mg navečer (1 tableta s produljenim oslobađanjem)	200 – 400 mg ujutro (1 – 2 tablete s produljenim oslobađanjem), 400 – 600 mg navečer (2 – 3 tablete s produljenim oslobađanjem)
<u>> 15 godina</u>	prema dozi za odrasle	

* Napomena:

Za djecu mlađu od 6 godina dostupni su oblici doziranja bez odgode (ili tablete) za početno doziranje i doziranje održavanja. Primjena tableta s produljenim oslobađanjem ne može se preporučiti zbog nedostatka informacija.

Maksimalna preporučena doza:

6 – 15 godina: 1000 mg/dan

> 15 godina: 1200 mg/dan

Djeca mlađa od 6 godina

Karbamazepin nije prikladan za djecu mlađu od 6 godina zbog visokog sadržaja djelatne tvari i nedostatka iskustva s tabletama s postupnim oslobađanjem.

Vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

Epilepsija:

Općenito se u odraslih početna doza od 1 do 2 tablete karbamazepina s produljenim oslobađanjem (odnosno od 200 do 400 mg karbamazepina/dan) polako povećava do doze održavanja od 4 do 6 tableta karbamazepina s produljenim oslobađanjem (odnosno od 800 mg do 1200 mg karbamazepina).

Doza održavanja za djecu obično iznosi u prosjeku 10 – 20 mg karbamazepina po kilogramu tjelesne težine na dan.

Za preporučeni raspored doziranja pogledajte tablicu iznad.

Neuralgija trigeminusa:

Dnevna doza se povećava s početne doze od 1 do 2 tablete karbamazepina s produljenim oslobađanjem od 200 mg (odnosno 200 – 400 mg karbamazepina) na prosječno 2 – 4 tablete karbamazepina s produljenim oslobađanjem od 200 mg (odnosno 400 – 800 mg karbamazepina), podijeljeno u 1 do 2 doze dok bol ne nestane. Nakon toga, u nekim je slučajevima moguće nastaviti liječenje manjom dozom održavanja, tj. 1 tabletom karbamazepina s produljenim oslobađanjem od 200 mg dva puta dnevno (odnosno 400 mg karbamazepina). Maksimalna preporučena doza je 1200 mg/dan. Kada se postigne olakšanje boli, treba pokušati postupno ukidati terapiju do pojave novog napadaja boli.

Stariji i osjetljivi pacijenti

U starijih i osjetljivih bolesnika dovoljna je početna doza od 1 tablete s produljenim oslobađanjem (odnosno 200 mg karbamazepina) ujutro ili navečer.

Profilaksa kod manično-depresivnih psihoza u bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju litijem:

Početna doza, koja je obično dovoljna i kao doza održavanja, je 1 – 2 tablete karbamazepina s produljenim oslobađanjem od 200 mg (odnosno 200 – 400 mg karbamazepina) jednom dnevno. Po potrebi se doza može povećati na 2 tablete karbamazepina s produljenim oslobađanjem od 200 mg dva puta dnevno (odnosno 800 mg karbamazepina).

Stariji bolesnici i bolesnici s teškom kardiovaskularnom bolesti, bolesti jetre i bubrega

Niža doza indicirana je u bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolesti, bolesti jetre i bubrega te u starijih osoba.

Način primjene

Tablete s produljenim oslobađanjem moraju se progutati cijele te se ne smiju žvakati ili drobiti.

Tablete s produljenim oslobađanjem treba uzeti s dovoljnom količinom tekućine (npr. 1 čašom vode) tijekom ili nakon obroka.

U nekim se slučajevima osobito učinkovitim pokazala podjela dnevne doze na 4 do 5 pojedinačnih doza. U tim su slučajevima formulacije karbamazepina s trenutnim oslobađanjem poželjnije od formulacija s produljenim oslobađanjem.

Trajanje primjene ovisi o pojedinoj indikaciji i individualnoj reakciji bolesnika. U svakom slučaju bolesnik ne smije prekinuti uzimanje ovog lijeka na vlastitu inicijativu.

Trajanje primjene razlikuje se individualno i određuje ga liječnik.

Antiepileptička terapija u osnovi je dugotrajna terapija.

O prilagodbi trajanja liječenja i prekidu uzimanja karbamazepina specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije treba odlučiti individualno. Obično se smanjenje doze i prekid uzimanja lijeka treba razmotriti najranije nakon dvije do tri godine od prestanka epileptičkih napadaja.

Prekid uzimanja lijeka mora se provesti postupnim smanjenjem doze u trajanju od jedne do dvije godine. Djeca, umjesto prilagodbe doze prema dobi, mogu prerasti dozu po kilogramu tjelesne težine i njihovi nalazi EEG-a ne bi se trebali pogoršati.

U liječenju neuralgije pokazalo se korisnim terapiju provoditi kroz nekoliko tjedana uz dozu održavanja koja je dostatna za nestanak boli. Da bi se utvrdilo je li u međuvremenu nastupila spontana remisija, dozu je potrebno pažljivo smanjivati.

Ako se bol ponovi, potrebno je nastaviti s izvornom dozom održavanja.

Profilaksa manično-depresivnih faza je dugotrajno liječenje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na karbamazepin ili strukturno slične lijekove (npr. tricikličke antidepresive) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Atrioventrikularni blok
- Prisutnost oštećenja koštane srži ili anamneza depresije koštane srži
- Hepatička porfirija, uključujući i anamnezu (npr. akutna intermitentna porfirija, porfirija variegata, porfirija cutanea tarda)
- Istodobno liječenje s inhibitorom monoaminooksidaze.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbamazepin se smije primjenjivati samo pod liječničkim nadzorom te se nakon stroge procjene koristi i rizika i pod odgovarajućim strogim nadzorom može primijeniti na sljedeće:

- prethodne ili postojeće hematološke bolesti, hematološke reakcije na druge lijekove u anamnezi
- poremećaj metabolizma natrija
- oštećenje srca, jetre ili bubrega, uključujući anamnezu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8)
- bolesnike koji su prethodno prekinuli liječenje karbamazepinom
- bolesnike s miotoničnom distrofijom, budući da su poremećaji provođenja srčanih impulsa česti u ovoj skupini bolesnike.

Hematološki događaji

Agranulocitoza i aplastična anemija povezane su s karbamazepinom, no procjena rizika je teška zbog vrlo niske učestalosti. U populaciji s neliječenim pojedincima, vjerojatnost pojave je 4,7 slučajeva na milijun pojedinaca godišnje za agranulocitozu i 2,0 slučajeva na milijun pojedinaca godišnje za aplastičnu anemiju.

Kod uzimanja karbamazepina učestalost privremenog ili trajnog smanjenja broja trombocita ili broja bijelih krvnih stanica je manje česta do česta. U većini slučajeva je prolazno i ne ukazuje na pojavu agranulocitoze ili aplastične anemije. Međutim, krvnu sliku (uključujući trombocite i retikulocite te željezo u serumu) potrebno je provjeriti prije početka liječenja

karbamazepinom, zatim u tjednim intervalima tijekom prvog mjeseca liječenja i nakon toga u mjesečnim intervalima. Nakon 6 mjeseci liječenja ponekad su dovoljne od 2 do 4 kontrole godišnje.

Bolesnike treba upozoriti na rane znakove mogućih hematoloških problema, kao i na simptome dermatoloških i hepatičkih reakcija. Ako se tijekom liječenja karbamazepinom pojave reakcije kao što su vrućica, grlobolja, kožne alergijske reakcije kao što je osip s oticanjem limfnih čvorova i/ili simptomi bolesti nalik gripi, ulkusi u ustima, lako nastajanje modrica, petehija ili purpura, bolesnik se treba odmah javiti liječniku te mu treba odrediti krvnu sliku. Prekid uzimanja karbamazepina može biti potreban ako se pojave određene abnormalnosti krvne slike (osobito leukocitopenija i trombocitopenija). To je uvijek slučaj ako se simptomi poput alergijskih reakcija, vrućice, grlobolje ili krvarenja iz kože ili ispod kože javljaju u isto vrijeme. Sljedeći popisi pružaju neke indikacije: Kratkoročne provjere (unutar 1 tjedna) potrebne su u slučaju:

- vrućice, infekcije
- kožnog osipa
- opće slabosti
- grlobolje, ulkusa u ustima
- brzog nastanka modrica
- povećanja razine transaminaza
- smanjenja broja leukocita ispod $3000/\text{mm}^3$ ili broja granulocita ispod $1500/\text{mm}^3$
- smanjenja broja trombocita ispod $125\ 000/\text{mm}^3$
- smanjenja broja retikulocita ispod $0,3\ \% = 20\ 000/\text{mm}^3$
- povećanja željeza u serumu iznad 150 mikrograma %.

Prekid uzimanja karbamazepina potreban u slučaju:

- petehija ili purpura
- smanjenja broja eritrocita ispod 4 milijuna/ mm^3
- smanjenja hematokrita ispod $32\ \%$
- smanjenja hemoglobina ispod $11\ \text{g}\ \%$
- smanjenja broja leukocita ispod $2000/\text{mm}^3$, broja granulocita ispod $1000/\text{mm}^3$ ili broja trombocita ispod $80\ 000/\text{mm}^3$
- simptomatskih poremećaja krvi.

Teške kožne reakcije

Prijavljeni su slučajevi po život opasnih kožnih reakcija (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (engl. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)) povezanih s primjenom karbamazepina. Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima ovih ozbiljnih nuspojava i pažljivo ih pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Rizik od pojave SJS-a ili TEN-a najveći je tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. Ako se pojave znakovi ili simptomi SJS-a ili TEN-a (npr. progresivni osip, često s mjehurićima ili popratnim lezijama sluznice), liječenje karbamazepinom mora se prekinuti. Tijek SJS-a i TEN-a uvelike određuju rana dijagnoza i trenutni prekid uzimanja svih lijekova na koje se sumnja da uzrokuju nuspojave, odnosno rani prekid uzimanja lijeka poboljšava prognozu. Nakon pojave SJS-a ili TEN-a povezanih s primjenom karbamazepina, bolesnik se nikada više ne smije liječiti karbamazepinom.

Procjenjuje se da se ozbiljne i ponekad smrtonosne kožne reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), javljaju u 1 do 6 na 10 000 novih korisnika u zemljama s pretežito bjelačkim populacijom, ali se procjenjuje da rizik u nekim azijskim zemljama može biti i do 10 puta veći. Sve je više dokaza koji otkrivaju ulogu različitih HLA alela u bolesnika s predispozicijama za imunogeno posredovane nuspojave (vidjeti dio 4.2).

Alel HLA-A*3101 – pojedinci europskog i japanskog porijekla

Postoje podaci koji upućuju na povezanost alela HLA-A*3101 s povećanim rizikom od kožnih nuspojava izazvanih karbamazepinom u osoba europskog i japanskog porijekla, uključujući SJS, TEN, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) ili lakše oblike nuspojava, akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) i makulopapulozni osip (vidjeti dio 4.8.). Zastupljenost alela HLA-A*3101 jako varira među različitim etničkim populacijama. Učestalost alela HLA-A*3101 iznosi 2 – 5 % u europskoj populaciji i otprilike 10 % u japanskoj populaciji.

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 bolesnicima bjelačkog porijekla, dok odsutnost ovog alela može smanjiti rizik s 5,0 % na 3,8 %. Nema dovoljno podataka koji bi poduprli preporuku testiranja na prisutnost alela HLA-A*3101 prije početka liječenja karbamazepinom. Ako je za bolesnika europskog ili japanskog porijekla poznato da nosi alel HLA-A*3101, primjena karbamazepina može se razmotriti ako se smatra da očekivana korist premašuje rizik.

Alel HLA-B*1502 u kineskoj (Han) i tajlandskoj populaciji te u drugim azijskim populacijama

Pokazalo se da je alel HLA-B*1502 u pojedinaca s kineskim (Han) ili tajlandskim porijeklom usko povezan s rizikom od razvoja teške kožne reakcije, točnije Stevens-Johnsonova sindroma. Učestalost nositelja alela HLA-B*1502 u kineskoj (Han) i tajlandskoj populaciji iznosi otprilike 10 %. Kad god je to moguće, u takvih pojedinaca treba provesti genetsko testiranje na taj alel prije početka liječenja karbamazepinom (vidjeti dio 4.2). Ako je test u takvih pojedinaca pozitivan, liječenje karbamazepinom ne smije se započeti osim ako ne postoje alternativni oblici liječenja. Testirani pojedinci u kojih se pokaže da nemaju alel HLA-B*1502 imaju nizak rizik od razvoja Stevens-Johnsonova sindroma, međutim te reakcije se ipak mogu javiti rijetko.

Postoje neki podaci koji upućuju na povećan rizik od teških slučajeva TEN-a/SJS-a povezanih s karbamazepinom i u drugim azijskim populacijama. Zbog učestalosti ovog alela i u drugim azijskim populacijama (npr. iznad 15 % na Filipinima i u Maleziji), može se razmotriti testiranje na prisutnost alela HLA-B*1502 u bolesnika iz genetski rizičnih populacija.

Učestalost alela HLA-B*1502 zanemariva je među pojedincima europskog porijekla, afričkim i hispanoameričkim populacijama te u Japanu i Koreji (< 1 %).

Identifikacija pojedinaca koji su pozitivni na alel HLA-B*1502 pa stoga nisu liječeni karbamazepinom smanjila je incidenciju karbamazepinom izazvanog SJS-om/TEN-om.

Ograničenje genetskog testiranja

Genetsko testiranje nikada ne može zamijeniti pažljivu medicinsku skrb. U mnogih bolesnika azijskog porijekla koji su pozitivni na HLA-B*1502 i liječeni karbamazepinom ne razvije se SJS/TEN, dok se u bolesnika koji su negativni na HLA-B*1502 još uvijek mogu razviti SJS/TEN. Isto tako, u mnogih bolesnika pozitivnih na HLA-A*3101 neće se razviti SJS, TEN, DRESS, AGEP ili makulopapulozni osip usprkos liječenju karbamazepinom, dok se u pacijenata iz bilo koje etničke skupine čiji je test negativan na HLA-A*3101 još uvijek mogu razviti ove teške kožne reakcije. Uloga drugih mogućih čimbenika u razvoju i morbiditetu ove teške kožne reakcije, kao što su doziranje antiepileptika (AEL), usklađenost, istodobna primjena drugih lijekova i razina dermatološkog praćenja, nije procijenjena.

Druge kožne reakcije

Također se mogu javiti i blage kožne reakcije, npr. izolirani makularni ili makulopapulozni osip, a obično su prolazne i nisu opasne. Obično nestaju u roku od nekoliko dana ili tjedana,

bilo uz kontinuiranu terapiju ili nakon smanjenja doze. Međutim, budući da može biti teško razlikovati rane znakove teških kožnih reakcija od znakova blagih i prolaznih kožnih reakcija, bolesnika bi trebalo pomno promatrati te razmotriti trenutni prekid uzimanja lijeka ako se kožne reakcije pogoršaju njegovom daljnjom primjenom.

Uočeno je da je alel HLA-A*3101 povezan s manje teškim kožnim reakcijama uzrokovanim karbamazepinom i može ukazivati na rizik od nuspojava karbamazepina kao što je sindrom preosjetljivosti na antiepileptike ili lakši osip (makulopapulozni osip). Alel HLA-B*1502 nije prediktor za pojavu gore navedenih kožnih reakcija.

Reakcije preosjetljivosti

Karbamazepin može potaknuti reakcije preosjetljivosti, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), odgođenu multiorgansku reakciju preosjetljivosti s vrućicom, osip, vaskulitis, limfadenopatiju, artralgiju, leukopeniju, eozinofiliju, hepatosplenomegaliju, abnormalne testove funkcije jetre i sindrom nestanka žučnih vodova (razaranje i nestanak intrahepatičnih žučnih vodova) koje se mogu pojaviti u različitim kombinacijama. Također mogu biti zahvaćeni i drugi organi (npr. pluća, bubrezi, gušterača, srčani mišić, debelo crijevo) (vidjeti dio 4.8 . Nuspojave).

Uočeno je da je alel HLA-A*3101 povezan s pojavom sindroma preosjetljivosti, uključujući makulopapulozni osip.

Bolesnike u kojih je došlo do reakcija preosjetljivosti na karbamazepin treba obavijestiti da se u otprilike 25 – 30 % bolesnika jave i reakcije preosjetljivosti na okskarbazepin.

Križna reakcija može se javiti između karbamazepina i aromatskih antiepileptika (npr. fenitoin, primidon i fenobarbital).

Ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na pojavu reakcije preosjetljivosti, primjena karbamazepina mora se odmah prekinuti.

Napadaji

Budući da karbamazepin može uzrokovati apsans napadaja ili pojačati postojeće, ne smije se upotrebljavati u bolesnika s apsans napadajima ili mješovitim oblicima epilepsije koji ih uključuju. U navedenim stanjima karbamazepin može dovesti do egzacerbacije napadaja.

U slučaju egzacerbacije napadaja, primjena karbamazepina se mora prekinuti.

Funkcija jetre

Vrijednosti jetre moraju se provjeriti prije i tijekom liječenja karbamazepinom. Procjena se preporučuje prije početka liječenja, zatim u tjednim intervalima tijekom prvog mjeseca liječenja i nakon toga u mjesečnim intervalima. Ovo osobito vrijedi za bolesnike s bolesti jetre u anamnezi ili za starije bolesnike. Nakon 6 mjeseci liječenja ponekad su dovoljne od 2 do 4 kontrole godišnje.

Bolesnike je potrebno uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se jave simptomi hepatitisa kao što su umor, gubitak apetita, mučnina, žuta boja kože i povećanje jetre. Ako se disfunkcija jetre pogorša ili se pojavi granulomatozna bolest jetre, primjena karbamazepina treba se odmah prekinuti.

Funkcija bubrega

Preporučuje se napraviti kompletnu analizu urina i odrediti dušičnu ureu prije početka liječenja te redovito tijekom liječenja.

Hiponatrijemija

Poznato je da se tijekom uzimanja karbamazepina može javiti hiponatrijemija. U bolesnika s već postojećim poremećajima bubrega povezanim s niskim razinama natrija u serumu ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji snižavaju koncentracije natrija (npr. diuretici, lijekovi povezani s neodgovarajućim lučenjem ADH-a) prije početka liječenja treba odrediti koncentraciju natrija u serumu. Nakon toga razine natrija u serumu treba izmjeriti nakon približno dva tjedna, a zatim u mjesečnim intervalima tijekom prva tri mjeseca liječenja ili prema kliničkim potrebama. Ovi se čimbenici rizika osobito odnose na starije bolesnike. Ako se uoči hiponatrijemija, važna protumjera je ograničenje unosa tekućine prema kliničkoj indikaciji.

Hipotireoza

Karbamazepin može smanjiti koncentracije hormona štitnjače u serumu zbog indukcije enzima, zbog čega je potrebno povećanje doze nadomjesne terapije hormonima štitnjače u bolesnika s hipotireozom. Stoga se u svrhu prilagodbe doze nadomjesne terapije hormonima štitnjače preporučuje praćenje funkcije štitnjače.

Učinci antikolinergičkih lijekova

Karbamazepin ima blagu antikolinergičku aktivnost. Stoga bi bolesnike s glaukomom i retencijom urina tijekom liječenja trebalo pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8 Nuspojave).

Psihijatrijski učinci

Uvijek je potrebno imati na umu mogućnost aktivacije latentne psihoze, osobito u starijih bolesnika, te pojavu stanja konfuzije ili agitacije.

Suicidalne misli i suicidalno ponašanje

U bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima zbog nekoliko indikacija zabilježene su suicidalne ideje i ponašanje. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je pokazala blago povišen rizik pojave suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam nastanka ove nuspojave nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika prilikom uzimanja karbamazepina.

Zbog toga u bolesnika treba pratiti pojavu znakova suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba savjetovati da u slučaju pojave suicidalnih misli ili ponašanja potraže pomoć liječnika.

Žene reproduktivne dobi

Karbamazepin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od velikih kongenitalnih malformacija i drugih učinaka štetnih za razvoj (vidjeti dio 4.6.).

Karbamazepin se ne smije upotrebljavati u žena reproduktivne dobi osim ako se nakon pažljivog razmatranja prikladnih alternativnih oblika liječenja procijeni da korist premašuje rizike.

Žene reproduktivne dobi trebaju biti u potpunosti informirane o potencijalnom riziku za fetus ako uzimaju karbamazepin tijekom trudnoće.

Prije početka liječenja karbamazepinom u žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću.

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati alternativne metode kontracepcije tijekom liječenja karbamazepinom i još dva tjedna nakon završetka liječenja. Zbog indukcije enzima karbamazepin može dovesti do neuspješnog terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva. Stoga žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati o primjeni drugih učinkovitih kontraceptiva (vidjeti dijelove 4.5. i 4.6.).

Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da se obrate svojem liječniku čim počnu planirati trudnoću kako bi razgovarali o prelasku na alternativno liječenje prije začeća i prije nego što prestanu koristiti kontracepciju (vidjeti dio 4.6.).

Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da se odmah jave svom liječniku ako zatrudne ili misle da bi mogle biti trudne, a uzimaju karbamazepin.

Hormonski kontraceptivi

U bolesnica koje se istodobno liječe karbamazepinom i uzimaju hormonske kontraceptive („pilulu“) prijavljena su probojna krvarenja. Zbog svojstva indukcije enzima karbamazepin može negativno utjecati na pouzdanost hormonske kontracepcije koja sadrži estrogen i/ili derivat progesterona ili je čak u potpunosti eliminirati. Stoga se ženama reproduktivne dobi moraju preporučiti alternativne metode kontracepcije koje ne uključuju hormone (vidjeti dio 4.6.).

Seksualna disfunkcija

Bilo je izoliranih slučajeva seksualne disfunkcije, poput impotencije ili smanjenog libida (vidjeti dio 4.6.).

Praćenje razina u plazmi

Iako je korelacija između doze i razine karbamazepina u plazmi te između razine karbamazepina u plazmi i kliničke djelotvornosti ili podnošljivosti vrlo dvojbena, praćenje razina karbamazepina u plazmi može biti korisno u sljedećim situacijama: izraženo povećanje učestalosti napadaja, potvrda suradljivosti bolesnika, tijekom trudnoće, u liječenju djece ili adolescenata, kod sumnje na poremećaje apsorpcije, kod sumnje na toksične učinke, ako se istodobno primjenjuje više lijekova (vidjeti dio 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Karbamazepin je potentni induktor enzima i transportera koji sudjeluju u metabolizmu lijeka, što može smanjiti koncentraciju u plazmi i klinički učinak istodobno primijenjenih tvari. Tijekom prvih tjedana uzimanja karbamazepina, kao i prilikom prekida uzimanja karbamazepina, preporučuje se praćenje učinka tvari istodobno korištenih tvari ili njihove koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.5.).

Primjena u kombinaciji s litijem

Ako se karbamazepin u iznimnim slučajevima daje s litijem zbog profilakse manično-depresivnih faza kada sam litij nije dovoljno učinkovit, kako bi se izbjegle neželjene interakcije (vidjeti dio 4.5.), potrebno je pobrinuti se da se ne prekorači određena koncentracija karbamazepina u plazmi (8 mikrograma/ml), održavati razinu litija u niskom terapijskom rasponu (od 0,3 do 0,8 mval/l) i izbjegavati liječenje neurolepticima ako je prošlo manje od 8 tjedana ili njihovu istodobnu primjenu.

Fotosenzibilizacija

Zbog moguće fotosenzibilizacije bolesnici se tijekom liječenja karbamazepinom trebaju zaštititi od izlaganja jakoj sunčevoj svjetlosti.

Smanjenje doze i učinci ustezanja

Nagli prekid primjene karbamazepina može izazvati napadaje. Stoga se primjena karbamazepina mora postupno prekidati tijekom razdoblja od 6 mjeseci. Ako je potrebno promijeniti terapiju bolesnika s epilepsijom koji se liječe karbamazepinom, promjena ne smije biti nagla, već se prelazak na terapiju drugim antiepileptikom treba obaviti postupno. Ako je u

bolesnika s epilepsijom neophodan nagli prelazak s karbamazepina na drugi antiepileptik, to se treba obaviti uz odgovarajuće lijekove.

Laboratorijske kontrole

Zbog gore navedenih mogućih nuspojava i reakcija preosjetljivosti potrebno je redovito provjeravati krvnu sliku, funkciju bubrega i jetre te razine karbamazepina, kao i koncentracije ostalih antiepileptika u kombiniranoj terapiji u plazmi, osobito kod dugotrajne terapije, a dnevne doze po potrebi treba smanjiti.

Padovi

Liječenje karbamazepinom povezano je s ataksijom, omaglicom, somnolencijom, hipotenzijom, konfuznim stanjem i sedacijom (vidjeti dio 4.8. Nuspojave). To može dovesti do padova s posljedičnim prijelomima ili drugim ozljedama. U bolesnika s bolestima ili stanjima te pod lijekovima koji mogu pojačati te učinke mora se razmotriti cjelovita procjena rizika od padova. Procjena bi se trebala povremeno ponoviti u bolesnika s dugotrajnim liječenjem karbamazepinom.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjena karbamazepina u kombinaciji s inhibitorima monoamino oksidaze (**MAO inhibitori**) se ne preporučuje. Stoga se liječenje **MAO** inhibitorima mora prekinuti najmanje 2 tjedna prije početka liječenja karbamazepinom.

Utjecaj karbamazepina na plazmatske koncentracije drugih lijekova:

Karbamazepin inducira sustav citokroma P450 (pretežno izoenzima CYP3A4) i druge enzimske sustave faze I i faze II u jetri pa su plazmatske koncentracije tvari koje se primarno metaboliziraju putem CYP3A4 smanjene te u određenim okolnostima mogu postati neučinkovite. Doziranje može biti potrebno prilagoditi kliničkim zahtjevima.

To se, primjerice, odnosi na sljedeće:

Analgetici, protuupalni lijekovi: buprenorfin, fentanil, metadon, paracetamol (dugotrajna primjena karbamazepina i paracetamola (acetaminofena) može dovesti do hepatotoksičnosti), fenazon, tramadol.

Antihelmintici: prazikvantel, albendazol.

Antikoagulansi: varfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban.

Antidepresivi: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, (međutim, čini se da je antidepresivni učinak trazodona povećan).

Triciklički antidepresivi: imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin.

Antiemetici: aprepitant.

Drugi antiepileptici: klonazepam, etosuksimid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproična kiselina, zonisamid. Kako bi se izbjegla intoksikacija fenitoinom i subterapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se

prilagoditi koncentraciju fenitoina u plazmi na 13 mikrograma/ml prije početka dodatnog liječenja karbamazepinom.

Antimikotici: kaspofungin, antimikotici u tipu azola: npr. itraconazol, vorikonazol. U bolesnika liječenih vorikonazolom ili itraconazolom mogu se preporučiti alternativni antikonvulzivi.

Antivirusni lijekovi: inhibitori proteaze za liječenje infekcije HIV-om (npr. indinavir, ritonavir, sakvinavir).

Anksiolitici: alprazolam, midazolam, klobazam.

Bronhodilatatori ili antiastmatici: teofilin.

Imunosupresivi: ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus.

Lijekovi za kardiovaskularni sustav: antagonisti kalcija (skupina dihidropiridina, npr. felodipin), digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin.

Hormonski kontraceptivi (treba razmotriti alternativne metode kontracepcije).

Kortikosteroidi: npr. prednizolon, deksametazon.

Tipični neuroleptici: haloperidol i bromperidol.

Atipični neuroleptici: klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

Hormoni štitnjače: levotiroksin.

Tetraciklini: npr. doksiciklin.

Antineoplastici: imatinib, ciklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

Drugi lijekovi: kinidin, estrogeni, metilfenidat, derivati progesterona, propranolol, flunarizin, rifabutin.

Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije: tadalafil.

Kod uzimanja „pilule” može doći do iznenadnog krvarenja između mjesečnica, uz smanjenu učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Stoga se trebaju preporučiti druge metode kontraceptiva koje ne uključuju hormone.

Karbamazepin može povećati i smanjiti koncentraciju fenitoina u plazmi, što u iznimnim slučajevima može dovesti do stanja konfuzije, pa čak i kome.

Karbamazepin može smanjiti razinu bupropiona u plazmi i povećati razinu metabolita hidroksibupropiona, čime se smanjuje klinička djelotvornost i sigurnost bupropiona.

Karbamazepin može smanjiti razinu trazodona u plazmi, ali čini se da povećava antidepressivni učinak trazodona.

Karbamazepin može ubrzati metabolizam zotepina.

Smanjena koncentracija karbamazepina u plazmi

Karbamazepin se metabolizira sustavom citokroma P450 (uglavnom izoenzimom CYP3A4). Induktori CYP3A4 stoga mogu ubrzati metabolizam karbamazepina i time vjerojatno dovesti do smanjenja koncentracije karbamazepina u plazmi i terapijskog učinka. Slično tome, prekid primjene induktora CYP3A4 može usporiti metabolizam karbamazepina i tako dovesti do povećanih koncentracija karbamazepina u plazmi. Moguće je smanjenje koncentracije karbamazepina u plazmi, npr. sljedećim tvarima (raspoređenim prema klasi tvari):

Drugi antiepileptici: felbamat, metosuksimid, okskarbazepin, fenobarbital, fensuksimid, fenitoin (kako bi se izbjegla intoksikacija fenitoinom i subterapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se postići plazmatsku koncentraciju fenitoina od 13 mikrograma/ml prije dodavanja karbamazepina u terapiju), fosfenitoin, primidon, progabid i eventualno (ovdje su podaci djelomično kontradiktorni) klonazepam, valproična kiselina, valpromid.

Antituberkulotici: rifampicin.

Bronhodilatatori ili antiastmatici: teofilin, aminofilin.

Dermatološki lijekovi: izotretinoin.

Antineoplastici: cisplatin, doksorubicin.

Ostalo: gospina trava (*Hypericum perforatum*).

S druge strane, razine farmakološki aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi mogu se povećati valproičnom kiselinom i primidonom.

Primjena felbamata može smanjiti razinu karbamazepina u plazmi i povećati razinu karbamazepin-10,11-epoksida, dok se istodobno razina felbamata može smanjiti.

Zbog međusobnog djelovanja, osobito pri istodobnoj primjeni više antiepileptika, preporučuje se pratiti razine karbamazepina u plazmi i po potrebi prilagoditi doziranje karbamazepina.

Povećana koncentracija karbamazepina i/ili karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi

Karbamazepin se primarno metabolizira putem citokroma P-450 3A4 (CYP3A4) u aktivni metabolit, karbamazepin-10,11-epoksid. Istodobna primjena inhibitora CYP3A4 stoga može dovesti do povećanja koncentracije karbamazepina u plazmi, što može dovesti do nuspojava.

Povišene razine karbamazepina u plazmi mogu dovesti do simptoma navedenih u dijelu 4.8. (npr. omaglica, omamljenost, nestabilnost prilikom hoda, diplopija). Stoga, ako se takvi simptomi pojave, potrebno je pratiti koncentraciju karbamazepina u plazmi i po potrebi smanjiti dozu.

Koncentracija karbamazepina u plazmi može se povećati, npr. sljedećim tvarima (raspoređenim prema klasi tvari):

Analgetici, protuupalni lijekovi: dekstropropoksifen/propoksifen, ibuprofen.

Androgeni: danazol.

Antibiotici: makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, troleandomicin, josamicin, klaritromicin, ciprofloksacin).

Antidepresivi: fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon, paroksetin, trazodon, viloksazin, eventualno dezipramin.

Drugi antiepileptici: stiripentol, vigabatrin.

Antimikotici: azoli (npr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). U bolesnika liječenih vorikonazolom ili itrakonazolom mogu se preporučiti alternativni antikonvulzivi.

Antihistaminici: loratadin, terfenadin.

Antituberkulotici: izoniazid.

Antivirusni lijekovi: inhibitori proteaze za liječenje infekcije HIV-om (npr. ritonavir).

Inhibitori karboanhidraze: acetazolamid.

Antagonisti kalcija: diltiazem, verapamil.

Mišićni relaksansi: oksibutin, dantrolen.

Neuroleptici: loksapin, olanzapin, kvetiapin.

Inhibitor agregacije trombocita: tiklopidin.

Lijekovi protiv čira na želucu: omeprazol, moguće cimetidin.

Ostalo: sok od grejpa, nikotinamid (samo u visokim dozama).

Povećana koncentracija aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi:

Humana mikrosomalna epoksid-hidrolaza utvrđena je kao enzim koji je uključen u stvaranje derivata 10,11-transdiola iz karbamazepin-10,11-epoksida. Istodobna primjena inhibitora humane mikrosomalne epoksid-hidrolaze može uzrokovati povišene koncentracije karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi.

Povišene razine karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi mogu dovesti do simptoma navedenih u dijelu 4.8. (npr. omaglica, omamljenost, nestabilnost prilikom hoda, diplopija). Stoga, ako se pojave takvi simptomi, potrebno je pratiti koncentraciju u plazmi i po potrebi prilagoditi dozu kada se istodobno primjenjuju sljedeće tvari:

Loksapin, kvetiapin, primidon, progabid, valproična kiselina, valnoktamid, valpromid i brivaracetam.

Druge interakcije koje zahtijevaju posebnu pažnju:

Istodobna primjena karbamazepina i levetiracetama može povećati toksičnost uzrokovanu karbamazepinom.

Karbamazepin može povećati hepatotoksičnost uzrokovanu izoniazidom.

Istodobna primjena karbamazepina i litija ili metoklopramida odnosno neuroleptika (haloperidol, tioridazin) može potaknuti pojavu neuroloških nuspojava. U bolesnika liječenih neurolepticima treba imati na umu da karbamazepin može smanjiti razinu ovih lijekova u plazmi i time dovesti do pogoršanja kliničke slike. Može biti potrebna prilagodba doze dotičnog neuroleptika.

Potrebno je napomenuti da istodobno uzimanje litija i karbamazepina osobito može povećati neurotoksične učinke obiju djelatnih tvari, čak i uz prisutnost terapijske razine litija. Stoga je potrebno pažljivo pratiti razine oba lijeka u krvi. Prethodno liječenje neurolepticima trebalo bi biti prije više od 8 tjedana i ne smije se odvijati u isto vrijeme. Treba pratiti sljedeće znakove simptoma neurotoksičnosti: nestabilnost prilikom hoda, ataksiju, horizontalni nistagmus, pojačane mišićne reflekse, trzanje mišića (fascikulacije mišića).

Kombinirana primjena karbamazepina i nekih diuretika (hidroklorotiazida, furosemda) može dovesti do simptomatske hiponatrijemije.

Karbamazepin može oslabiti učinkovitost nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa kao što je pankuronij. Neuromuskularna blokada se kao rezultat toga može ukloniti brže. Bolesnike koji se liječe mišićnim relaksansima stoga treba nadzirati i po potrebi im povećati dozu tih lijekova.

Kao i druge psihoaktivne tvari, karbamazepin može smanjiti bolesnikovu toleranciju na alkohol. Stoga bolesnici tijekom liječenja ne bi smjeli piti alkohol.

Istodobna primjena karbamazepina i direktno djelujućih oralnih antikoagulansa (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban) može dovesti do smanjene razine direktno djelujućih oralnih antikoagulansa u plazmi. Više pojedinosti potražite u sljedećoj tablici:

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (DOAC)	Preporuke za istodobnu primjenu direktno djelujućih oralnih antikoagulansa i karbamazepina
Apiksaban	U profilaksi venske tromboembolije VTE) nakon elektivnog operativnog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u profilaksi moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF), kao i u profilaksi rekurentne duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), istodobna primjena smije se provoditi samo s oprezom. Trebava izbjegavati istodobnu primjenu pri liječenju DVT-a i PE-a.
Rivaroksaban	Trebava izbjegavati istodobnu primjenu osim ako se bolesnik pažljivo prati zbog znakova i simptoma tromboze.
Dabigatran	Trebava izbjegavati istodobnu primjenu.
Edoksaban	Istodobna primjena smije se provoditi samo s oprezom.

U literaturi postoje indikacije da dodatno uzimanje karbamazepina u slučaju već postojeće neuroleptičke terapije povećava rizik od pojave neuroleptičkog malignog sindroma ili Stevens-Johnsonova sindroma.

Ako se izotretinoin (aktivna tvar za liječenje akni) i karbamazepin primjenjuju istodobno, potrebno je pratiti razinu karbamazepina u plazmi.

Istodobna primjena karbamazepina s paracetamolom može smanjiti bioraspoloživost paracetamola.

Čini se da karbamazepin povećava eliminaciju hormona štitnjače i povećava potrebu za njima u bolesnika s hipotireozom. Zbog toga je potrebno odrediti parametre štitnjače na početku i na kraju liječenja karbamazepinom u bolesnika koji primaju supstitucijsku terapiju. Po potrebi prilagoditi dozu pripravaka hormona štitnjače. Istodobna primjena karbamazepina i drugih antiepileptika (npr. fenobarbitala) osobito može promijeniti funkciju štitnjače.

Istodobna primjena antidepresiva u tipu inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. fluoksetin) može dovesti do toksičnog serotonininskog sindroma.

Ne preporučuje se primjena karbamazepina u kombinaciji s nefazodonom (antidepresiv), budući da karbamazepin može dovesti do značajnog smanjenja razine nefazodona u plazmi sve do gubitka njegove učinkovitosti. Osim toga, kada se nefazodon i karbamazepin uzimaju istodobno, razina karbamazepina u plazmi se povećava, a razina njegovog aktivnog produkta razgradnje, karbamazepin-10,11-epoksida, smanjuje se.

Istodobna primjena karbamazepina i antiaritmika, cikličkih antidepresiva ili eritromicina povećava rizik od poremećaja provođenja srčanih impulsa.

Interferencija sa serološkim pretragama

Zbog interferencije s analizom HPLC-om, karbamazepin može dovesti do lažno pozitivnih koncentracija perfenazina.

Karbamazepin i njegov metabolit 10,11-epoksid mogu uzrokovati lažno pozitivne koncentracije tricikličkih antidepresiva u fluorescentnom polarizirajućem imunotestu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Karbamazepin se ne smije upotrebljavati u žena reproduktivne dobi osim ako nakon pažljivog razmatranja odgovarajućih alternativnih oblika liječenja potencijalne koristi premašuju rizike. Žena treba biti u potpunosti informirana o rizicima mogućeg oštećenja fetusa prilikom uzimanja karbamazepina tijekom trudnoće i razumjeti važnost planiranja trudnoće. U žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću prije početka liječenja karbamazepinom.

Ženama reproduktivne dobi moraju se savjetovati alternativne metode kontracepcije za vrijeme liječenja karbamazepinom i još dva tjedna nakon završetka liječenja. Zbog indukcije enzima karbamazepin može dovesti do neuspješnog terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Stoga žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati o primjeni drugih pouzdanih metoda kontracepcije. Treba koristiti barem jednu pouzdanu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dvije dodatne metode kontracepcije, uključujući metodu barijere. Prilikom odabira metode kontraceptiva potrebno je u svakom pojedinom slučaju procijeniti individualne okolnosti i uključiti bolesnicu u razgovor.

Trudnoća

Rizik povezan s antiepileptičkim lijekovima općenito

Medicinski savjet specijalista u vezi s mogućim rizicima za fetus uzrokovanim napadajima i liječenjem antiepilepticima treba se uputiti svim ženama u reproduktivnoj dobi koje uzimaju antiepileptičke lijekove, a posebno ženama koje planiraju trudnoću i trudnicama.

Treba izbjegavati nagli prekid uzimanja antiepileptika (AEL) jer to može dovesti do napadaja koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Za liječenje epilepsije u trudnoći preferira se monoterapija kada god je to moguće jer bi terapija s više AEL-ova mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija od monoterapije, ovisno o pridruženim AEL-ovima.

Rizici povezani s karbamazepinom

Karbamazepin prelazi placentarnu barijeru kod ljudi. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizike od kongenitalnih malformacija i drugih razvojnih poremećaja. Kod ljudi je izloženost karbamazepinu tijekom trudnoće povezana s učestalošću velikih malformacija 2 do 3 puta većom od one u općoj populaciji koja ima učestalost od 2 – 3 %. Malformacije kao što su defekti neuralne cijevi (spina bifida), kraniofacijalni defekti kao što je rascjep usne/nepca, kardiovaskularne malformacije, hipospadija, hipoplazija prstiju i druge anomalije koje uključuju različite tjelesne sustave, prijavljene su u potomaka žena koje su uzimale karbamazepin tijekom trudnoće. Preporučuje se specijalizirani antenatalni nadzor ovih malformacija. Neurorazvojni poremećaj prijavljen je kod djece žena s epilepsijom koje su tijekom trudnoće uzimale karbamazepin u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim AEL-ovima. Studije povezane s rizikom od neurorazvojnih poremećaja u djece izložene karbamazepinu tijekom trudnoće kontradiktorne su i rizik se ne može isključiti.

Karbamazepin se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće osim ako se nakon pažljivog razmatranja prikladnih alternativnih oblika liječenja procijeni da korist premašuje rizike. Žena treba biti u potpunosti informirana o rizicima uzimanja karbamazepina tijekom trudnoće i razumjeti ih.

Dokazi ukazuju na to da rizik od malformacija zbog karbamazepina može ovisiti o dozi. Ako na temelju pažljive procjene rizika i koristi nijedan alternativni oblik liječenja nije prikladan, a liječenje karbamazepinom se nastavi, treba primijeniti monoterapiju i najnižu učinkovitu dozu karbamazepina, a preporučuje se i praćenje njegove razine u plazmi. Koncentracija u

plazmi može se održavati u donjoj granici terapijskog raspona od 4 do 12 mikrograma/ml pod uvjetom da se održava kontrola napadaja.

Zabilježeno je da neki antiepileptici, poput karbamazepina, smanjuju razinu folata u serumu. Ovaj nedostatak može pridonijeti povećanju incidencije urođenih mana u potomaka liječenih žena s epilepsijom. Preporučuje se folna kiselina kao dodatak prehrani prije i tijekom trudnoće. Kako bi se spriječili poremećaji krvarenja u potomaka, također se preporučuje davanje vitamina K1 majci tijekom zadnjih tjedana trudnoće, kao i novorođenčetu.

Ako žena planira zatrudnjeti, potrebno je poduzeti sve napore da prije začeća i prije prekida uzimanja kontracepcije prijeđe na odgovarajuće alternativno liječenje. Ako žena zatrudni tijekom uzimanja karbamazepina, potrebno ju je uputiti specijalistu da ponovno procijeni liječenje karbamazepinom i razmotri alternativne oblike liječenja.

Žene reproduktivne dobi

Karbamazepin se ne smije upotrebljavati u žena reproduktivne dobi osim ako se nakon pažljivog razmatranja prikladnih alternativnih oblika liječenja procijeni da potencijalna korist premašuje rizike. Žena treba biti u potpunosti informirana o riziku i razumjeti potencijalno oštećenje fetusa ako se karbamazepin uzima tijekom trudnoće te shvaćati važnost planiranja trudnoće. Prije početka liječenja karbamazepinom potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi.

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati alternativne metode kontracepcije za vrijeme liječenja karbamazepinom i još dva tjedna nakon završetka liječenja. Zbog indukcije enzima karbamazepin može dovesti do neuspješnog terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Stoga žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati o primjeni drugih učinkovitih metoda kontraceptiva. Treba koristiti barem jednu učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva dodatna oblika kontracepcije, uključujući metodu barijere. Prilikom odabira metode kontracepcije u svakom pojedinom slučaju potrebno je procijeniti individualne okolnosti i uključiti pacijenticu u razgovor.

Tijekom prva tri mjeseca trudnoće, koja su posebno sklona malformacijama, a osobito između 20. i 40. dana nakon oplodnje, treba uzimati najnižu učinkovitu dozu jer su malformacije vjerojatno uzrokovane visokim koncentracijama u plazmi. Preporučuje se praćenje razina u plazmi. Trebale bi biti u donjoj granici terapijskog raspona (3 do 7 mikrograma/ml). Pri dozi od < 400 mg karbamazepina dnevno stope malformacija niže su nego pri višim dozama. Zabilježeno je nekoliko slučajeva konvulzija i/ili respiratorne depresije u novorođenčadi, kao i neki slučajevi povraćanja, proljeva i/ili slabog hranjenja zbog istodobnog uzimanja karbamazepina i drugih antiepileptika. To bi mogli biti znakovi sindroma ustezanja u novorođenčeta.

Dojenje

Karbamazepin i njegov aktivni metabolit izlučuju se u majčino mlijeko (omjer koncentracije mlijeko/plazma od 0,24 do 0,69). Međutim, treba odvagnuti koristi dojenja u odnosu na mali rizik od nuspojava u dojenčadi. Karbamazepin se može uzimati tijekom dojenja, pod uvjetom da se dojenče promatra zbog mogućih nuspojava (smanjeno dobivanje na težini, sedacija, kožne alergijske reakcije). Ako se pojave takvi učinci, dojenje treba prekinuti. Bilo je izvještaja o kolestatskom hepatitisu u novorođenčadi prenatalno ili tijekom dojenja bila izložena karbamazepinu. Stoga se dojenčad čije se majke liječe karbamazepinom treba pažljivo pratiti zbog mogućih hepatobilijarnih nuspojava.

Plodnost

Bilo je izoliranih slučajeva seksualne disfunkcije, poput impotencije ili smanjenog libida. U muškaraca je vrlo rijetko prijavljena smanjena plodnost i/ili abnormalna spermatogeneza. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog pojave nuspojava središnjeg živčanog sustava kao što su omaglica, omamljenost, umor, ataksija, diplopija, poremećaji akomodacije i zamagljen vid, na početku liječenja ili pri većim dozama i/ili pri uzimanju drugih lijekova koji također utječu na središnji živčani sustav, karbamazepin može, čak i kada se upotrebljava kako je namijenjeno, promijeniti sposobnost reagiranja (bez obzira na učinak osnovnog stanja koje se liječi) u tolikoj mjeri da se, primjerice, sposobnost aktivnog sudjelovanja u cestovnom prometu ili upravljanja strojevima ili rada bez sigurnog oslonca smanjuje. To osobito vrijedi u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Uočene nuspojave javljale su se rjeđe kod samostalne primjene karbamazepina (monoterapija) nego kod istodobne primjene s drugim antiepilepticima (kombinirana terapija).

Neke nuspojave, kao što su poremećaji središnjeg živčanog sustava (omaglica, glavobolja, ataksija, omamljenost, sedacija, umor, diplopija), poremećaji probavnog sustava (mučnina, povraćanje), kao i kožne alergijske reakcije, javljaju se vrlo često ili često, ovisno o dozi, osobito na početku liječenja, ako je početna doza prevelika ili u slučaju bolesnikastarije dobi.

Nuspojave povezane s dozom obično nestanu nakon nekoliko dana, bilo spontano, bilo nakon privremenog smanjenja doze. Stoga karbamazepin treba dozirati postupno, ako je moguće. Pojava nuspojava u središnjem živčanom sustavu može biti manifestacija relativnog predoziranja ili značajnih fluktuacija razina lijeka u plazmi. U takvim se slučajevima preporučuje utvrđivanje razina lijeka u plazmi.

Tablični prikaz nuspojava lijeka objedinjenih iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava
Nuspojave lijeka iz kliničkih ispitivanja navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake klase organskog sustava, nuspojave lijeka rangirane su prema učestalosti, s najčešćim nuspojavama navedenima na početku. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Dodatno je svaka nuspojava dodijeljena u odgovarajuću kategoriju učestalosti na temelju sljedeće konvencije (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasa organskog sustava	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
<i>Nepoznato</i> **	Reaktivacija infekcije humanim herpesvirusom 6.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
<i>Vrlo često</i>	Leukopenija. Prema literaturi najčešće se javlja benigna leukopenija, u oko 10 % slučajeva je prolazna, a u 2 % perzistentna. Benigna leukopenija javlja se uglavnom unutar prva četiri mjeseca terapije.
<i>Često</i>	Trombocitopenija, eozinofilija.
<i>Rijetko</i>	Leukocitoza, limfadenopatija.
<i>Vrlo rijetko</i>	Agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, aplazija crvene krvne loze, anemija, megaloblastična anemija, retikulocitoza, hemolitička anemija, povećanje slezene.
<i>Nepoznato</i>	Depresija koštane srži.
Poremećaji imunološkog sustava	

Klasa organskog sustava	Nuspojave
<i>Manje često</i>	Odgođena multiorganska reakcija preosjetljivosti s vrućicom, osip, vaskulitis, limfadenopatija, pseudo limfom, artralgiya, leukopenija, eozinofilija, hepatosplenomegalija, abnormalni testovi funkcije jetre i sindrom nestanka žučnih vodova (progresivna kolestatska hepatopatija s destrukcijom i nestankom intrahepatičnih žučnih vodova) koji se javljaju u raznim kombinacijama. Drugi organi također mogu biti zahvaćeni (npr. pluća, bubrezi, gušterača, miokard, debelo crijevo).
<i>Vrlo rijetko</i>	Akutne opće alergijske reakcije, anafilaktičke reakcije, angioedem, hipogamaglobulinemija.
<i>Nepoznato**</i>	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).
Endokrini poremećaji	
<i>Često</i>	Edem, zadržavanje tekućine, povećanje tjelesne težine, hiponatrijemija i osmolarnost krvi smanjena zbog učinka sličnog antidiuretskom hormonu (ADH), što u rijetkim slučajevima dovodi do intoksikacije vodom praćene letargijom, povraćanjem, glavoboljom, stanjem konfuzije, neurološkim poremećajima.
<i>Vrlo rijetko</i>	Galaktoreja, ginekomastija.
Poremećaji metabolizma i prehrane	
<i>Rijetko</i>	Nedostatak folne kiseline, smanjen apetit.
<i>Vrlo rijetko</i>	Akutna porfirija (akutna intermitentna porfirija i porfirija variegata), neakutna porfirija (porfirija cutanea tarda).
<i>Nepoznato**</i>	Hiperamonijemija.
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Manje često</i>	Stanja konfuzije i nemira (agitacije) u starijih bolesnika.
<i>Rijetko</i>	Halucinacije (vizualne ili slušne), depresija, depresivno ili manično raspoloženje, nemir, agresivno ponašanje.
<i>Vrlo rijetko</i>	Aktivacija latentnih psihoza, promjene raspoloženja kao što su fobični poremećaji, poteškoće s razmišljanjem, oslabljena volja.
Poremećaji živčanog sustava	
<i>Vrlo često</i>	Ataksija (ataktički i cerebelarni poremećaj), omaglica, somnolencija, sedacija, omamljenost.
<i>Često</i>	Glavobolja, diplopija.
<i>Manje često</i>	Nevoljni pokreti (npr. tremor, asteriksis, distonija, tikovi), okulomotorni poremećaji povezani s nistagmusom.
<i>Rijetko</i>	Diskinezija, poremećaji kao što je orofacijalna diskinezija, koreoatetozna (nevoljni pokreti u ustima i području lica kao što su grimase, uvrnuti pokreti), poremećaji govora (npr. dizartrija ili nejasan govor), polineuropatija, periferni neuritis, periferna neuropatija, parestezija i pareza.
<i>Vrlo rijetko</i>	Neuroleptički maligni sindrom, aseptični meningitis s mioklonusom i perifernom eozinofilijom, disgeuzija.
<i>Nepoznato**</i>	Poremećaj pamćenja.
Postoje dokazi da karbamazepin može dovesti do pogoršanja simptoma multiple skleroze. Kao i kod primjene drugih lijekova za poremećaj napadaja, karbamazepin može dovesti do	

Klasa organskog sustava	Nuspojave
učestalosti napadaja. Točnije, apsansi se mogu pojačati ili naknadno pojaviti.	
Poremećaji oka	
<i>Često</i>	Poremećaji akomodacije (npr. zamagljen vid).
<i>Vrlo rijetko</i>	Zamućenje leće, konjunktivitis. Retinotoksičnost povezana s dugotrajnom terapijom karbamazepinom prijavljena je u dva bolesnika, a povukla se nakon prekida uzimanja karbamazepina.
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Vrlo rijetko</i>	Poremećaji sluha, npr. tinitus, hiperakuzija, hipoakuzija, promjena u percepciji tona.
Srčani poremećaji	
<i>Manje često</i>	Poremećaji provođenja srčanih impulsa, AV blok u izoliranim slučajevima sa sinkopom.
<i>Manje često do rijetko</i>	Bradikardija, srčana aritmija, zatajenje srca, pogoršanje već postojeće bolesti koronarnih arterija.
Krvožilni poremećaji	
<i>Rijetko</i>	Hipertenzija ili hipotenzija.
<i>Vrlo rijetko</i>	Cirkulatorni kolaps, embolija (npr. plućna embolija), tromboflebitis.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
<i>Vrlo rijetko</i>	U literaturi su opisane reakcije preosjetljivosti pluća s vrućicom, dispneja i pneumonitis ili upala pluća (alveolitis), izolirani slučajevi plućne fibroze.
Poremećaji probavnog sustava	
<i>Vrlo često</i>	Povraćanje, mučnina.
<i>Često</i>	Gubitak apetita, suha usta.
<i>Manje često</i>	Proljev, konstipacija.
<i>Rijetko</i>	Bol u abdomenu.
<i>Vrlo rijetko</i>	Upala sluznice u području usta i grla (glositis, stomatitis, gingivitis), pankreatitis.
<i>Nepoznato**</i>	Kolitis.
Poremećaji jetre i žuči	
<i>Rijetko</i>	Različiti oblici hepatitisa (kolestatski, hepatocelularni ili mješoviti tip), sindrom nestanka žučnih vodova, žutica, životno ugrožavajući akutni hepatitis, osobito u prvom mjesecu terapije, zatajenje jetre.
<i>Vrlo rijetko</i>	Granulomatozna bolest jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Vrlo često</i>	Kožna alergijska reakcija s vrućicom ili bez nje, poput urtikarije (vrlo teške).
<i>Manje često</i>	Eksfolijativni dermatitis, eritrodermija.
<i>Rijetko</i>	Diseminirani eritematozni lupus, pruritus.
<i>Vrlo rijetko</i>	Stevens-Johnsonov sindrom*, Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza), fotosenzitivna reakcija, eksudativni multififormni i nodozni eritem, poremećaj pigmentacije, purpura, akne, pojačano znojenje, alopecija, hirzutizam i vaskulitis prijavljeni

Klasa organskog sustava	Nuspojave
	su vrlo rijetko, ali njihova uzročna povezanost nije jasna.
<i>Nepoznato**</i>	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)**, lihenoidna keratoza, onihomadeza.
Sve je više dokaza o povezanosti između genskih markera i pojave kožnih nuspojava na lijekove kao što su SJS, TEN, DRESS, AGEP i makulopapulozni osip. U bolesnika japanskog i europskog porijekla prijavljena je povezanost između ovih reakcija i primjene karbamazepina u prisutnosti alela HLA-A*3101. Još jedan marker, alel HLA-B*1502, pokazao je snažnu povezanost s pojavom SJS-a i TEN-a u kineskoj (Han) i tajlandskoj populaciji te u nekim drugim azijskim populacijama (vidi dijelove 4.2 i 4.4 za dodatne informacije).	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kosti	
<i>Rijetko</i>	Mišićna slabost.
<i>Vrlo rijetko:</i>	Poremećaj u metabolizmu kostiju (sniženi kalcij u serumu i sniženi 25-OH-kolekalciferol), koji je povremeno doveo do osteomalacije/osteoporoze, artralgijske, mialgijske, mišićnih spazama/grčeva.
<i>Nepoznato**</i>	Frakture.
Postoje izvještaji o slučajevima smanjenja gustoće kostiju praćenog osteoporozom do patoloških prijeloma u pacijenata koji tijekom duljeg razdoblja uzimali karbamazepin. Mehanizam kojim karbamazepin utječe na metabolizam kostiju nije poznat.	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
<i>Manje često</i>	Poremećaj funkcije bubrega (npr. albuminurija, hematurija, oligurija, povećana razina dušične uree u krvi / azotemija).
<i>Vrlo rijetko</i>	Tubulointersticijski nefritis, zatajenje bubrega, drugi poremećaji mokraćnog sustava (npr. učestalo mokrenje, disurija, polakiurija, retencija urina).
Reproduktivni sustav	
<i>Vrlo rijetko</i>	Seksualna disfunkcija, smanjen libido, erektilna disfunkcija, smanjena plodnost u muškaraca i/ili abnormalna spermiogeneza (smanjeni broj i/ili pokretljivost spermija).
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
<i>Vrlo često</i>	Umor.
Pretrage	
<i>Vrlo često</i>	Povećanje razine gama-glutamilttransferaze (zbog indukcije jetrenih enzima), obično nije klinički značajno.
<i>Često</i>	Povećanje razine alkalne fosfataze u krvi.
<i>Manje često</i>	Povećanje razine transaminaza.
<i>Vrlo rijetko</i>	Povišen intraokularni tlak, povišen kolesterol u krvi, povišeni lipoproteini visoke gustoće, povišeni trigliceridi u krvi. Test funkcije štitnjače abnormalan: snižen L-tiroksin (slobodni tiroksin, tiroksin, trijodtironin) i povišen TSH u krvi, obično bez kliničkih simptoma, povišen slobodni kortizol u serumu, povišena razina prolaktina u krvi.
Postoje dokazi o sniženoj razini vitamina B12 i povišenoj razini homocisteina u serumu.	

Klasa organskog sustava	Nuspojave
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
<i>Nepoznato**</i>	Pad (povezan s ataksijom izazvanom liječenjem karbamazepinom, omaglicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom) (vidjeti dio 4.4 Upozorenja i mjere opreza)

* U nekim azijskim zemljama također je prijavljeno kao rijetko. Vidjeti također dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

** Spontane prijave i slučajevi nuspojava u literaturi (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Dodatne nuspojave lijeka iz spontanijh prijavi (nepoznata učestalost)

U postmarketinškom iskustvu s karbamazepinom nuspojave su identificirane putem spontanijh prijavi i literature. Budući da su prijave bile dobrovoljne i od nepoznate veličine populacije, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Svaka procjena intoksikacije također mora uzeti u obzir mogućnost višestruke intoksikacije zbog mogućeg uzimanja nekoliko lijekova, primjerice sa suicidalnom namjerom.

Intoksikacije karbamazepinom obično se javljaju pri vrlo visokim dozama (4 do 20 g), s razinama u plazmi uvijek iznad 20 mikrograma/ml. Zabilježena su slučajna ili suicidalna gutanja lijeka koncentracijama u plazmi od 38 mikrograma/ml kod kojih su bolesnici preživjeli.

U literaturi su zabilježene intoksikacije (nakon gutanja karbamazepina sa suicidalnom namjerom ili slučajnog gutanja) od kojih su neke imale smrtnu ishodu.

Simptomi predoziranja

U slučaju predoziranja karbamazepinom, simptomi navedeni u dijelu 4.8 mogu postati izraženiji. Obično su u slučaju predoziranja zahvaćeni središnji živčani sustav, kardiovaskularni sustav i dišni sustav.

Središnji živčani sustav:

Depresija središnjeg živčanog sustava, poremećaji svijesti (omamljenost, somnolencija, stupor, koma), omaglica, dezorijentacija, nemir, agitacija, konfuzija, halucinacije, zamagljen vid, nejasan govor, dizartrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, abnormalnosti refleksa (prvo pojačani, a zatim smanjeni refleksi), toničko-kloničke konvulzije, napadaji, psihomotorni poremećaji, mioklonus, opistotonus, nevoljni pokreti, tremor, hipotermija, crvenilo, midrijaza, disritmije na EEG-u.

Respiratorni sustav: Respiratorna depresija, plućni edem, cijanoza, zatajenje disanja.

Kardiovaskularni sustav:

Obično hipotonične vrijednosti krvnog tlaka (moguće i hipertenzija), poremećaji provođenja srčanih impulsa, promjene EKG-a (aritmije, s produljenjem QRS kompleksa), tahikardija, sinkopa, AV blok, srčani zastoj, crvenilo.

Gastrointestinalni sustav:

Mučnina, povraćanje, odgođeno pražnjenje želuca, smanjen motilitet crijeva.

Mišićno-koštani sustav:

Bilo je nekoliko slučajeva u kojima je prijavljena rabdomioliza povezana s toksičnosti karbamazepina.

Bubrežni sustav:

Zadržavanje urina, oligurija ili anurija, zadržavanje tekućine, intoksikacija vodom zbog učinka sličnog ADH-u.

Laboratorijski nalazi:

Hiponatrijemija, moguća metabolička acidoza, moguća hiperglikemija, povišena mišićna kreatin fosfokinaza, leukocitoza, leukopenija, neutropenija, glikozurija, acetonurija.

Terapijske mjere u slučaju predoziranja

Specifični protuotrov za intoksikaciju karbamazepinom još ne postoji.

Stoga je liječenje simptomatsko: hospitalizacija, određivanje razine karbamazepina radi potvrde intoksikacije karbamazepinom i utvrđivanja opsega predoziranja.

Uklanjanje štetnog agensa što je brže moguće (pražnjenje želuca, ispiranje želuca) i smanjenje resorpcije (primjena npr. aktivnog ugljena ili laksativa). Odgođeno pražnjenje želuca može dovesti do odgođene apsorpcije. To može dovesti do ponovnog pogoršanja stanja pacijenta tijekom oporavka od intoksikacije.

Vitalni znakovi moraju biti pod nadzorom u kliničkim uvjetima; moraju se provjeriti koncentracije u plazmi i rad srca, a može biti potrebna i pažljiva korekcija ravnoteže elektrolita.

Preporučuje se hemoperfuzija aktivnim ugljenom. Hemodijaliza je učinkovit način liječenja predoziranja karbamazepinom.

Treba uzeti u obzir moguće pogoršanje simptoma 2. i 3. dana zbog odgođene apsorpcije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Terapijska klasa: Antiepileptik, neurotropik i psihotropik; derivat dibenzazepina.

ATK oznaka: N03AF01.

Kao antiepileptik, njegov spektar djelovanja obuhvaća: parcijalne napadaje (jednostavne i kompleksne) sa sekundarnom generalizacijom i bez nje, generalizirane toničko-kloničke napadaje, kao i kombinacije te dvije vrste napadaja.

Mehanizam djelovanja karbamazepina, djelatna tvar lijeka Karbamazepin Tillomed samo je djelomično razjašnjen. Karbamazepin stabilizira hiperekscitirane živčane membrane, inhibira

ponavljana izbijanja neurona i smanjuje sinaptičko širenje ekscitacijskih impulsa. Smatra se da njegov glavni mehanizam djelovanja može biti sprječavanje ponavljano izbijanja akcijskih potencijala koji ovise o natriju, u depolariziranim neuronima preko blokade natrijskih kanala, koja ovisi o uporabi i voltaži.

Dok se smanjenjem oslobađanja glutamata i stabilizacijom neuronskih membrana mogu uglavnom objasniti antiepileptički učinci, depresorni učinak na dopaminergično i noradrenergično provođenje impulsa mogao bi biti odgovoran za antimanična svojstva karbamazepina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Karbamazepin se (ovisno o obliku doziranja) nakon oralne primjene apsorbira gotovo u cijelosti, ali relativno sporo.

Poluvrijeme apsorpcije je u prosjeku 8,5 sati i pokazuje velike razlike među pojedincima (približno 1,72 – 12 sati).

Nakon jedne doze (ovisno o obliku doziranja), maksimalne koncentracije u plazmi u odraslih postižu se nakon 4 – 16 sati (vrlo rijetko do 35 sati), a u djece nakon otprilike 4 – 6 sati. Razine u plazmi nisu linearno ovisne o dozi i pokazuju ravnu krivulju pri većem rasponu doza.

Razine u plazmi niže su nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem.

Stanje dinamičke ravnoteže se postiže nakon 2 – 8 dana. Ne postoji bliska korelacija između doze karbamazepina i koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

U stanju dinamičke ravnoteže fluktuacije u razinama karbamazepina i njegovog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi su male u 8-satnim odnosno 12-satnim intervalima doziranja.

Što se tiče terapijskih i toksičnih koncentracija u plazmi, izvještaji iz literature pokazuju da se ublažavanje napadaja može postići pri razinama u plazmi od 4 do 12 mikrograma/ml. Prekoračenje razine u plazmi od 20 mikrograma/ml dovelo je do pogoršanja kliničke slike. Ublažavanje boli kod neuralgije trigeminusa postiže se pri koncentracijama u plazmi od 5 do 18 mikrograma/ml.

Prag koncentracije za pojavu nuspojava je približno od 8 do 9 mikrograma/ml.

Gutanje hrane nema značajan utjecaj na brzinu i opseg apsorpcije, neovisno o obliku doziranja karbamazepina.

Distribucija

Volumen distribucije u ljudi nalazi se u rasponu između 0,8 i 1,9 l/kg.

Vežanje karbamazepina za proteine plazme kreće se od 70 % do 80 %. Postotak nevezanog karbamazepina je stalan pri koncentracijama do 50 mikrograma/ml. Farmakološki aktivni metabolit karbamazepin-10,11-epoksid vezan je za proteine plazme pri 48 – 53 % (približno 0,74 l/kg).

Očekuju se farmakokinetičke interakcije, vidjeti dio 4.5.

Koncentracija karbamazepina u cerebrospinalnoj tekućini (engl. cerebrospinal fluid, CSF) iznosi 33 % odgovarajuće koncentracije u plazmi.

Koncentracija karbamazepina u slini odgovara koncentraciji slobodne matične tvari i dobro korelira s razinom u plazmi (oko 20 – 30 %). S multiplikatorom 4 može se upotrebljavati za procjenu razine u plazmi kao dio terapije.

Karbamazepin prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko (koncentracija približno 58 % one u plazmi). U dojenčeta to može dovesti do koncentracija u plazmi sličnih onima u majčinom mlijeku.

Biotransformacija

Karbamazepin se oksidira, deaminira, hidroksilira i potom esterificira s pomoću glukuronske kiseline u jetri.

Do danas je u ljudskom urinu identificirano 7 metabolita karbamazepina. Od njih najveći udio čini farmakološki neaktivni metabolit trans-10,11-dihidroksi-10,11-dihidrokarbamazepin. Metabolit karbamazepin-10,11-epoksid nalazi se u oko 0,1 do 2 %; ima antiepileptičko djelovanje. Humana mikrosomalna epoksid-hidrolaza utvrđena je kao enzim koji je odgovoran za stvaranje derivata 10,11-transdiola iz karbamazepin-10,11-epoksida.

Eliminacija

Nakon pojedinačne doze karbamazepin se eliminira iz plazme s poluvremenom eliminacije od približno 36 sati (raspon: 18 do 65 sati).

Uz dugotrajnu terapiju, poluvrijeme eliminacije smanjuje se za oko 50 % (10 – 20 sati) kao rezultat indukcije enzima. Poluvrijeme eliminacije kraće je (u prosjeku od 6 do 10 sati) u kombiniranoj terapiji s drugim antiepilepticima nego što je to slučaj u monoterapiji (od 11 do 13 sati). Kraće je u djece nego u odraslih, a dulje u novorođenčadi nego u dojenčadi.

Plazmatski klirens u zdravih ispitanika iznosi oko $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg, u bolesnika na monoterapiji oko $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg, a u bolesnika na kombiniranoj terapiji oko $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg.

Nakon primjene pojedinačne oralne doze od 400 mg karbamazepina, 72 % se izlučuje u urinu, a 28 % u fecesu, djelomično u nepromijenjenom obliku. U urinu je oko 2 do 3 % doze prikupljeno u obliku nepromijenjenog lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijske populacije

Zbog poboljšane eliminacije karbamazepina, djeci za održavanje terapijskih koncentracija mogu biti potrebne veće doze karbamazepina (u mg/kg) nego odraslima.

Starija populacija (65 godina ili više)

Nema indikacija na promijenjena farmakokinetička svojstva karbamazepina u starijih pacijenata u usporedbi s mladim odraslim osobama.

Bolesnici s oštećenjem jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka o farmakokinetičkim svojstvima karbamazepina u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Međutim, ispitivanja na životinjama nisu bila dovoljna za isključenje teratogenog djelovanja karbamazepina.

Kancerogenost

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti na štakorima koji su liječeni karbamazepinom, uočena je povećana incidencija hepatocelularnih tumora u ženki i benignih tumora testisa u mužjaka. Međutim, nema dokaza da su ova opažanja relevantna za terapijsku primjenu lijeka u ljudi.

Genotoksičnost

Različita standardna ispitivanja mutagenosti na bakterijama i sisavcima nisu otkrile nikakve dokaze o genotoksičnosti karbamazepina.

Reproduktivna toksičnost

Kumulativni dokazi iz različitih ispitivanja na životinjama u miševa, štakora i kunića ukazali su na to da je karbamazepin u dozama 10 do 20 puta većim od preporučene doze za ljude tijekom razvoja organa doveo do povećane smrtnosti embrija i usporavanja rasta. U miševa je uočeno oštećenje embrija (uglavnom moždanih komora). U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima, dojeni potomci pokazali su smanjeni porast tjelesne težine pri dozama u majki od 192 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

mikrokristalična celuloza

amonio-metakrilat kopolimer

laktoza monohidrat

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat, vrsta A

magnezijev stearat

talk

trietil citrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (Alu-PVC/PE/PVDC) pakiranja od 30, 50, 56, 100 i 200 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5 / 5a
12529 Schönefeld
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-518148591

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. listopad 2023.