

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Tegretol CR 400 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 400 mg karbamazepina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka Tegretol CR 400 mg tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 0,44 mg makrogolglicerolhidroksistearata (ricinusovo ulje, polioksilirano, hidrogenirano).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Tegretol CR 400 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem su smeđe-narančaste, ovalne, bikonveksne, s oznakom „ENE/ENE“ i urezom na jednoj strani tablete, te oznakom „CG/CG“ i urezom na drugoj strani tablete, dužine oko 16,7 mm i širine oko 6,7 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Epilepsija: generalizirani toničko-klonički i parcijalni napadaji  
Tegretol obično nije učinkovit u liječenju apsansa (*petit mal*) i miokloničkih napadaja (vidjeti dio 4.4). Štoviše, napadaji se mogu pogoršati u bolesnika s atipičnim apsansom.
- Profilaksa manično-depresivne psihoze u bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju litijem
- Sindrom ustezanja od alkohola
- Neuralgija trigeminusa
- Idiopatska neuralgija glosofaringeusa
- Bolna dijabetička neuropatija

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Tegretol CR se primjenjuje u istoj ukupnoj dnevnoj dozi kao i obične tablete Tegretola, obično podijeljeno u dvije pojedinačne doze. U malog broja bolesnika je potrebno povisiti dozu kada se s običnih tableta Tegretola prevode na Tegretol CR, obično kada se lijek koristi u kombinaciji s drugim lijekovima.

Prije uvođenja terapije karbamazepinom kod određenih populacijskih skupina (Kina, Tajvan) preporučuje se učiniti *screening* na HLA-B\* 1502 zbog toga što je taj alel snažan prediktor rizika za nastanak teškog oblika Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) (vidjeti dio 4.4.).

## ***Epilepsija***

Kada je to moguće, karbamazepin se primjenjuje kao monoterapija. Liječenje valja započeti s malom dnevnom dozom, koja se polagano povećava dok se ne postigne optimalan učinak.

Određivanju optimalne doze može pomoći određivanje plazmatskih koncentracija lijeka. U liječenju epilepsije, u svrhu postizanja adekvatne kontrole napadaja, dozu karbamazepina treba individualno prilagoditi bolesniku. To obično zahtijeva postizanje ukupne koncentracije karbamazepina u plazmi u rasponu od 4 do 12 mikrograma/ml. Ako se karbamazepin dodaje već postojećoj antiepileptičkoj terapiji, to treba činiti postupno, održavajući ili ako je potrebno, prilagođavajući dozu drugog antiepileptika (vidjeti dio 4.5.).

### Odrasli

Sa svim formulacijama karbamazepina, savjetuje se postupno povećanje sheme doziranja koje se mora prilagoditi na način da odgovara potrebama pojedinog bolesnika.

Preporučena početna doza iznosi 100 do 200 mg karbamazepina jedanput ili dvaput na dan. Dnevna se doza postupno povećava do postizanja optimalnog terapijskog odgovora, obično do 800-1200 mg na dan. Nekim je bolesnicima potrebno do 1600 ili čak 2000 mg na dan.

### Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Sa svim formulacijama karbamazepina savjetuje se postupno povećanje sheme doziranja koje se mora prilagoditi na način da odgovara potrebama pojedinog bolesnika. Određivanju optimalne doze može pomoći određivanje plazmatskih koncentracija lijeka.

Uobičajena dnevna doza je 10-20 mg/kg tjelesne težine, podijeljeno u više pojedinačnih doza.

Tegretol CR tablete se ne preporučuje davati djeci mlađoj od 6 godina.

Djeca u dobi od 6 do 10 godina: 400 do 600 mg na dan.

Djeca u dobi od 11 do 15 godina: 600 do 1000 mg na dan.

Djeca starija od 15 godina: 800 do 1200 mg na dan (isto kao u odraslih).

Maksimalna preporučena doza:

Djeca u dobi do 6 godina: 35 mg/kg na dan

Djeca u dobi od 6 do 15 godina: 1000 mg na dan

Djeca starija od 15 godina: 1200 mg na dan.

Kad je to moguće karbamazepin se primjenjuje kao monoterapija, ali ukoliko se koristi u kombinaciji s drugim antiepilepticima, savjetuje se na isti način povećavati dozu. Ako se karbamazepin dodaje već postojećoj antiepileptičkoj terapiji, to treba činiti postupno, održavajući ili ako je potrebno, prilagođavajući dozu drugog antiepileptika (vidjeti dio 4.5.).

### Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

Zbog interakcije lijekova i različite farmakokinetike antiepileptičkih lijekova, u starijih je bolesnika potreban oprez pri odabiru doze karbamazepina.

### ***Neuralgija trigeminusa, neuralgija glosofaringeusa i ostali bolni sindromi***

Početna se doza od 200 do 400 mg na dan postupno povećava do prestanka boli. Uobičajena je doza 200 mg 3 do 4 puta na dan. Maksimalna preporučena dnevna doza je 1200 mg. Kada se postigne zadovoljavajuća kontrola boli, treba pokušati postupno smanjiti dozu i, ukoliko je to moguće, prekinuti terapiju, sve do eventualne pojave drugog napadaja. U starijih se bolesnika liječenje preporučuje započeti dozom od 100 mg dvaput na dan.

U bolesnika s bolnom dijabetičkom neuropatijom prosječna doza iznosi 200 mg 2-4 puta na dan. U bolesnika s bolnom dijabetičkom neuropatijom terapija se ne smije primjenjivati u trajanju dužem od 4 tjedna.

#### ***Sindrom ustezanja od alkohola***

Prosječna doza održavanja iznosi 200 mg triput na dan. U ozbiljnijim se slučajevima doza tijekom prvih dana liječenja može povećati na 400 mg triput na dan. U bolesnika s težim apstinencijskim simptomima, karbamazepin se u početku liječenja kombinira sa sedativima-hipnoticima (npr. oksazepam, klometiazol, klordiazeposid). Nakon prolaska akutnog stadija liječenje se može nastaviti samo karbamazepinom.

#### ***Profilaksa manično-depresivne psihoze u bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju litijem***

Početna doza je 400 mg podijeljeno u 2 doze; ona se postepeno povećava do postizanja kontrole simptoma ili do postizanja maksimalne dnevne doze od 1600 mg, koja se daje u više pojedinačnih doza. Uobičajena dnevna doza je 400-600 mg.

#### Način primjene

Kroz usta. Tegretol CR tablete uzimaju se s malo tekućine tijekom obroka, nakon obroka ili između obroka.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge lijekove slične strukture (npr. triciklički antidepresivi) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- AV blok
- Anamneza depresije koštane srži
- Anamneza hepatične porfirije (npr. akutna intermitentna porfirija, porfirija variegata, porfirija cutanea tarda).
- Istodobna primjena s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitori). Prije primjene karbamazepina, MAO inhibitori se trebaju ukinuti najmanje 2 tjedna ranije, ako to dopušta kliničko stanje bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Tegretol se smije davati samo pod liječničkim nadzorom. Tegretol se smije propisati samo nakon kritične procjene odnosa koristi i rizika te nakon pažljivog praćenja bolesnika s anamnezom srčanog, jetrenog ili bubrežnog oštećenja, hematoloških nuspojava na druge lijekove ili na prijašnji prekid liječenja Tegretolom.

#### **Hematološki učinci**

Agranulocitoza i aplastična anemija su opisani kod liječenja s karbamazepinom. Ipak zbog niske incidencije ovih bolesti, vrlo je teško procijeniti stvarni rizik. Opći rizik u neliječenoj populaciji je procijenjen na 4,7 osoba na milijun na godinu za agranulocitozu, odnosno 2,0 osoba na milijun na godinu za aplastičnu anemiju.

Povezano s uporabom Tegretola, povremeno do često dolazi do prolaznog ili trajnog smanjenja broja trombocita ili leukocita. No, u većini se slučajeva pokaže da su ti učinci prolazni i da ne signaliziraju početak bilo aplastične anemije bilo agranulocitoze. Međutim, prije početka liječenja, a nakon toga periodički, potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku uključujući broj trombocita te ako je moguće i broj retikulocita te razinu serumskog željeza.

Ako se tijekom liječenja broj leukocita ili krvnih pločica trajno smanji ili se nastavi smanjivati, liječnik treba detaljno nadzirati bolesnika i kompletnu krvnu sliku. Uzimanje Tegretola treba prekinuti, ako se pojavi leukopenija koja je ozbiljna, progresivna ili je praćena kliničkim manifestacijama kao što su vrućica ili bolnost grla. Uzimanje Tegretola treba prekinuti u slučaju dokaza značajne depresije koštane srži.

Bolesnike i njihove rođake treba upozoriti na rane znakove i simptome potencijalnog hematološkog poremećaja, kao i na simptome kožnih ili jetrenih reakcija. Ako se jave reakcije poput temperature, grlobolje, osipa, ulceracija u ustima, lake pojave modrica, petehijalnog ili purpuričnog krvarenja, bolesniku se mora savjetovati da se odmah konzultira s liječnikom.

### Ozbiljne kožne reakcije

Pri uzimanju Tegretola u vrlo rijetkim su slučajevima zabilježene ozbiljne kožne reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, također poznatu i kao Lyellov sindrom) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Bolesnici sa ozbiljnim kožnim reakcijama mogu zahtijevati hospitalizaciju, jer ta stanja mogu biti po život opasna i imati smrtni ishod. Većina se SJS/TEN slučajeva javlja u prvih nekoliko mjeseci liječenja s Tegretolom. Ako se pojave znakovi i simptomi koji navode na zaključak da je riječ o teškim kožnim reakcijama (npr. SJS, Lyellov sindrom/TEN), uzimanje Tegretola potrebno je odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje.

### Farmakogenomika

Postoji sve više dokaza o ulozi različitih HLA alela u predisponiranju bolesnika nuspojavama koje su posredovane imunološkim sustavom (vidjeti dio 4.2). Ovdje navedene učestalosti alela predstavljaju postotak kromosoma u određenoj populaciji koja nosi određeni alel, što znači da je postotak bolesnika koji nose kopiju alela na barem jednom od dva kromosoma gotovo dvostruko veći od postotka učestalosti alela. Stoga, postotak bolesnika koji mogu biti izloženi riziku je gotovo dvostruko veći od postotka učestalosti alela.

### Poveznica s HLA-B\*1502 u pojedinaca tajlandskog i kineskog (skupine Han) te u pojedinaca iz jugoistočne Azije

Pokazalo se da je prisutnost HLA-B\*1502 alela u pojedinaca kineskog (etničke skupine Han) i tajlandskog podrijetla, kada se liječe karbamazepinom, snažno povezana s rizikom od nastanka teških kožnih reakcija koje su poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Učestalost HLA-B \* 1502 alela kreće se od 2 do 12% u Han kineskoj populaciji te oko 8% u tajlandskoj populaciji. U nekim zemljama Azije (npr. Tajvan, Malezija i Filipini) zabilježene su veće stope prijavljivanja SJS-a (rijetko, a ne vrlo rijetko) u kojima postoji veća učestalost HLA-B \* 1502 alela u populaciji (npr. iznad 15 % na Filipinima i među malezijskom populacijom). U Koreji i Indiji zabilježena je učestalost alela do oko 2%, odnosno 6%. Učestalost HLA-B \* 1502 alela zanemariva je u osoba europskog podrijetla, nekoliko afričkih populacija, autohtonih naroda Amerike, ispitivanoj populaciji hispanskog podrijetla te u Japanaca (< 1%). Uvijek kada je to moguće, prije nego što se započne liječenje karbamazepinom, u pojedinaca navedenog porijekla treba učiniti tipizaciju alela HLA-B\*1502 (vidjeti dio 4.2). Ako je rezultat testa pozitivan, ne smije se započinjati liječenje s karbamazepinom, osim ako ne postoji nikakva druga terapijska opcija. Ispitani bolesnici za koje je utvrđeno da su negativni na HLA-B\* 1502, izloženi su malome riziku od nastanka SJS/TEN, iako se u vrlo rijetkim slučajevima još uvijek mogu javiti reakcije. HLA-B \* 1502 alel je mogući rizični faktor za razvijanje SJS/TEN u bolesnika kineskog podrijetla koji uzimaju druge antiepileptike povezane sa SJS/TEN, te je u tih bolesnika potrebno razmotriti izbjegavanje ovih lijekova. Probir bolesnika koji se već liječe Tegretolom se općenito ne preporučuje, jer je rizik od SJS/TEN uglavnom ograničen na prvih nekoliko mjeseci terapije, bez obzira na status HLA-B \* 1502.

Zbog pomanjkanja podataka još uvijek se ne zna definitivno, jesu li riziku izloženi svi pojedinci istočno-azijskog podrijetla. Pokazalo se da u bijele rase alel HLA-B\*1502 nije povezan sa SJS .

### Poveznica s HLA-A\*3101 u pojedinaca europskog i japanskog podrijetla

HLA-A\*3101 može biti faktor rizika za razvoj ozbiljnih kožnih reakcija kao što su SJS, TEN, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, od eng. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP, od eng. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) i makulopapularni osip u pojedinaca europskog i japanskog podrijetla. U retrospektivnim cjelogenomskim ispitivanjima japanske i sjevernoeuropskih populacija zabilježena je povezanost između teških kožnih reakcija (SJS, TEN, DRESS, AGEP i makulopapularni osip) povezanih s primjenom karbamazepina i prisutnosti alela HLA-A\*3101 u tih bolesnika. Učestalost alela HLA-

A\*3101 uvelike se razlikuje između etničkih populacija i njegova je učestalost oko 2 do 5% u europskim populacijama te oko 10% u japanskoj populaciji. U većini australskih, azijskih, afričkih i sjevernoameričkih populacija procjenjuje se da je učestalost ovog alela manja od 5%. Prevalencija iznad 15% procijenjena je u nekim etničkim grupama u Južnoj Americi, Sjevernoj Americi i Južnoj Indiji.

Testiranje prisutnosti HLA-A \* 3101 alela prije započinjanja liječenja Tegretolom treba uzeti u obzir kod bolesnika s podrijetlom iz genetski rizičnih populacija (na primjer, Japanci, bijelci, bolesnici koji pripadaju autohtonoj populaciji Amerikanaca, populacija hispanskog podrijetla, populacije južne Indije i arapskog podrijetla). Potrebno je izbjegavati primjenu Tegretola u bolesnika koji su pozitivni na HLA-A\*3101, osim ako koristi očito nadmašuju rizike. Probir bolesnika koji se već liječe Tegretolom se općenito ne preporučuje, jer je rizik od SJS, TEN, DRESS; AGEP i makulopapularni osip uglavnom ograničen na prvih nekoliko mjeseci terapije, bez obzira na status HLA-A\*3101.

### **Druge dermatološke reakcije**

Također se mogu pojaviti blage kožne reakcije, npr. izolirani makularni ili makulopapularni egzantem, a uglavnom su prolazne i nisu opasne. Obično nestanu u roku od nekoliko dana ili tjedana, bilo tijekom kontinuirane terapije ili nakon smanjenja doze. No, s obzirom na činjenicu da može biti teško razlikovati rane znakove ozbiljnih kožnih reakcija od blagih prolaznih reakcija, liječnik treba držati bolesnika pod detaljnim nadzorom i biti spreman odmah ukinuti primjenu lijeka, ako se reakcije pri kontinuiranoj uporabi pogoršaju.

Utvrđeno je da je HLA-A \* 3101 alel povezan s manje teškim kožnim nuspojavama karbamazepina i može predvidjeti rizik od tih reakcija na karbamazepin, kao što je sindrom preosjetljivosti na antiepileptike ili blage kožne reakcije (makulopapularna erupcija).

Nije utvrđeno da alel HLA-B\* 1502 povećava rizik od manje teških kožnih reakcija na karbamazepin, kao što su sindrom preosjetljivosti na antikonvulzive ili blage kožne reakcije (makulopapularna erupcija).

### **Preosjetljivost**

Prijavljene su (rane) reakcije preosjetljivosti tipa I uključujući osip, svrbež, koprivnjaču, angioedem i izvješća o anafilaksiji s Tegretolom. Ako bolesnik razvije ove reakcije nakon liječenja Tegretolom, liječenje se mora prekinuti te započeti zamjensko liječenje.

Karbamazepin može uzrokovati reakcije preosjetljivosti uključujući DRESS, odgođene multi-organske reakcije preosjetljivosti u kojima može biti zahvaćena koža, jetra (uključujući intrahepatalne žučne vodove), hematopoetski organi, limfni sustav i drugi organi, bilo pojedinačno ili u sklopu sistemske reakcije (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnicima koji su imali reakcije preosjetljivosti na karbamazepin treba reći da otprilike 25 -30% njih može ponovo doživjeti reakciju preosjetljivosti kod uzimanja okskarbazepina.

Između karbamazepina i aromatskih antiepileptika (npr. fenitoina, primidona i fenobarbitala) se može javiti križna preosjetljivost.

Općenito, u slučaju pojave simptoma i znakova reakcije preosjetljivosti, liječenje karbamazepinom treba odmah prekinuti.

### **Epileptički napadaji**

Tegretol treba oprezno primjenjivati u bolesnika s miješanim epileptičkim napadajima koji uključuju apsance, bilo tipične, bilo atipične. Kod svih tih stanja Tegretol može pogoršati napadaje. U slučaju pogoršanja napadaja, potrebno je prekinuti primjenu Tegretola.

Kod prelaska sa oralnih oblika na supozitorij, postoji povećana mogućnost pojave epileptičkih napadaja.

### **Jetrena funkcija**

Prije početka liječenja i periodično tijekom liječenja Tegretolom liječnik mora ocijeniti funkciju jetre, osobito u bolesnika s anamnezom bolesti jetre te u starijih bolesnika. U slučaju pogoršanja jetrene disfunkcije ili akutne jetrene bolesti, liječenje karbamazepinom mora se odmah prekinuti.

U bolesnika koji uzimaju karbamazepin može doći do povišenja razine jetrenih enzima, posebno gama-glutamil transferaze (GGT), što je najvjerojatnije posljedica indukcije enzima. Indukcija enzima može dovesti i do umjerenog povećanja vrijednosti alkalne fosfataze. Navedena povećanja jetrenog metaboličkog kapaciteta nisu indikacija za prekid terapije karbamazepinom.

Kod uzimanja karbamazepina vrlo rijetko dolazi do teških jetrenih reakcija. Ako se uoče simptomi i znakovi smanjenja funkcije jetre ili aktivne jetrene bolesti, oni se moraju odmah ispitati, a liječenje karbamazepinom treba odmah prekinuti, dok se ne sazna uzrok jetrenog oštećenja.

### **Bubrežna funkcija**

Prije početka liječenja i periodički tijekom liječenja karbamazepinom savjetuje se raditi kompletnu analizu urina i testove bubrežne funkcije.

### **Hiponatrijemija**

Za hiponatrijemiju je poznato da se može pojaviti uz primjenu karbamazepina. U bolesnika s već postojećim bolestima bubrega povezanim s niskom razinom natrija ili u bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima koji snižavaju natrij (npr. diuretici, lijekovi povezani s neprimjerenom sekrecijom ADH), potrebno je izmjeriti razine natrija u serumu prije početka liječenja karbamazepinom. Nakon toga, razine natrija u serumu potrebno je izmjeriti nakon otprilike dva tjedna, a zatim svakih mjesec dana tijekom prva tri mjeseca terapije, ili prema kliničkim potrebama. Ti bi faktori rizika mogli biti osobito relevantni za starije bolesnike. Ako se opazi hiponatrijemija, ograničenje vode važna je protumjera ako je klinički indicirano.

### **Hipotireoza**

Karbamazepin bi mogao smanjiti koncentracije hormona štitnjače u serumu putem indukcije enzima, što zahtijeva povećanje doze nadomjesne terapije hormona štitnjače u bolesnika s hipotireozom. Stoga se predlaže praćenje funkcije štitnjače kako bi se prilagodila doza nadomjesne terapije hormona štitnjače.

### **Antikolinergički učinci**

Tegretol ima blago antikolinergičko djelovanje. Zbog toga bolesnike s povišenim intraokularnim tlakom i zadržavanjem urina treba upoznati s mogućim opasnostima i tijekom terapije detaljno nadzirati (vidjeti dio 4.8.).

### **Psihijatrijski učinci**

Liječnik treba imati na umu mogućnost aktivacije latentne psihoze, a u starijih bolesnika, konfuzije ili agitacije.

### **Suicidalne ideje i ponašanje**

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je pokazala da postoji malo povećani rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost da i kod karbamazepina postoji povećani rizik. Zbog toga bolesnike treba nadzirati na pojavu znakova i simptoma suicidalnih ideja i ponašanja, te razmisliti o odgovarajućem obliku liječenja. Bolesnike (i osobe koje ih njeguju) treba uputiti da potraže pomoć liječnika, ako se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

### **Žene reproduktivne dobi**

Karbamazepin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od velikih urođenih malformacija i drugih štetnih razvojnih ishoda (vidjeti dio 4.6).

Karbamazepin se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni da korist premašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja.

Žene reproduktivne dobi treba u potpunosti informirati o mogućim rizicima za fetus ako uzimaju karbamazepin tijekom trudnoće.

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

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do dva tjedna nakon prekida liječenja. Zbog indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do izostanka terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva, stoga je potrebno savjetovati žene reproduktivne dobi o primjeni drugih učinkovitih kontracepcijskih metoda (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Žene reproduktivne dobi treba upozoriti na potrebu savjetovanja s njihovim liječnikom čim počnu planirati trudnoću kako bi se razmotrio prelazak na zamjensko liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da se odmah obrate liječniku ako zatrudne ili misle da bi mogle biti trudne, a uzimaju karbamazepin.

#### **Učinci karbamazepina na estrogenske i/ili progesteronske preparate**

Zbog indukcije enzima, Tegretol može uzrokovati izostanak terapijskog učinka lijekova koji sadržavaju estrogen i/ili progesteron. To može dovesti do neuspjeha kontracepcije, povratka simptoma, pojave probojnog ili točkastog krvarenja.

Bolesnice koje uzimaju Tegretol i zahtijevaju hormonsku kontraceptivnu terapiju, trebaju primati pripravak koji sadržava barem 50 µg estrogena ili koristiti druge, nehormonske metode kontracepcije.

#### **Praćenje plazmatskih razina**

Iako su korelacije između doze i plazmatskih razina karbamazepina te između plazmatskih razina i kliničke učinkovitosti ili podnošljivosti prilično slabe, praćenje plazmatskih razina može se pokazati korisnim u sljedećim situacijama: dramatičan porast učestalosti napadaja/verifikacije suradljivosti bolesnika; tijekom trudnoće; u liječenju djece ili adolescenata; kod suspektnih poremećaja apsorpcije; kod suspektne toksičnosti, kada je primijenjeno više od jednoga lijeka (vidi dio 4.5.).

#### **Smanjenje doze i ukidanje primjene**

Naglo ukidanje primjene Tegretola može precipitirati epileptičke napadaje te se stoga karbamazepin treba ukidati postupno tijekom razdoblja od 6 mjeseci. Ako se liječenje Tegretolom mora naglo ukinuti u bolesnika s epilepsijom, prijelaz na novi antiepileptik treba provesti pod zaštitom nekog prikladnog lijeka (npr. diazepam i.v., rektalno; ili fenitoin i.v.).

#### **Interakcije**

Istodobna primjena CYP3A4 inhibitora ili inhibitora epoksidne hidrolaze i karbamazepina može inducirati nuspojave (povećanje koncentracija karbamazepina odnosno karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi). Potrebno je sukladno tome prilagoditi dozu Tegretola i/ili pratiti razine u plazmi.

Istodobna primjena CYP3A4 induktora i karbamazepina može smanjiti koncentracije karbamazepina u plazmi i njegove terapijske učinke, a prekid primjene CYP3A4 induktora može povećati koncentracije karbamazepina u plazmi. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu Tegretola.

Karbamazepin je potentni induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sustava u jetri faze I i faze II te stoga može smanjiti plazmatske koncentracije istodobno primijenjenih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 indukcijom njihovog metabolizma (vidjeti dio 4.5.).

Žene reproduktivnog potencijala potrebno je upozoriti da bi istodobna primjena Tegretola s hormonskim kontraceptivima mogla učiniti ovu vrstu kontraceptiva neučinkovitim (vidjeti dijelove 4.5. i 4.6.). Potrebno je razmotriti druge ne-hormonske metode kontracepcije.

### **Padovi**

Liječenje Tegretolom povezano je s ataksijom, omaglicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom (vidjeti dio 4.8.) koje mogu dovesti do pada, a time i prijeloma ili drugih ozljeda. Za bolesnike s bolestima, stanjima ili lijekovima koji bi mogli pogoršati te učinke potrebno je ponavljati potpunu procjenu rizika od pada u slučaju dugotrajnog liječenja Tegretolom.

### **Važne informacije o nekim sastojcima Tegretola CR**

Tegretol CR sadrži makroglicerolhidroksistearat (ricinusovo ulje, polioksilirano, hidrogenirano) koji može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

Tegretol CR sadrži natrij iz umreženog karmelozanatrija. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4) je glavni enzim koji katalizira stvaranje aktivnog metabolita karbamazepina 10,11-epoksida. Istovremeno uzimanje inhibitora CYP3A4 može povećati plazmatsku koncentraciju karbamazepina i vjerojatnost nastanka nuspojava. Istovremeno uzimanje induktora CYP3A4 može povećati metabolizam karbamazepina, smanjiti njegovu koncentraciju u serumu i terapijski učinak. Također, prestankom uzimanja induktora CYP3A4, može se smanjiti metabolizam karbamazepina i povećanje njegovih koncentracija u krvi.

Karbamazepin je snažni induktor CYP3A4 i drugi enzimskih sustava u jetri faze I i faze II te stoga može smanjiti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju istim sustavom enzima.

Humana mikrosomalna epoksidna hidrolaza utvrđena je kao enzim koji je odgovoran za stvaranje derivata 10,11-transdiola iz karbamazepin-10,11 epoksida. Istovremena primjena inhibitora humane mikrosomalne epoksidne hidrolaze može rezultirati povišenim koncentracijama karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi.

### **Interakcije koje su rezultirale kontraindikacijom**

S obzirom na to da je karbamazepin strukturalno sličan tricikličkim antidepresivima, kontraindicirana je njegova istodobna primjena s MAO inhibitorima; karbamazepin se smije primijeniti nakon što je prošlo najmanje 2 tjedna od zadnje doze MAO inhibitora.

### **Lijekovi koji mogu povećati plazmatsku razinu karbamazepina:**

Budući da povećana razina karbamazepina u serumu može za posljedicu imati nuspojave (npr. omaglica, pospanost, ataksija, diplopija), dozu Tegretola treba prilagoditi razini u plazmi i nastaviti je pratiti u slučajevima istodobne primjene sa sljedećim lijekovima:

Analgetici: dekstropropoksifen, ibuprofen

Androgeni: danazol

Antibiotici: makrolidi (eritromicin, klaritromicin, ciprofloksacin)

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

Antiepileptici: stiripentol, vigabatrin

Protugljivični lijekovi; azoli (itakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol)

Antihistaminici: terfenadin

Antipsihotici: olanzapin

Antituberkulotici: izoniazid

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

Inhibitori karboanhidraze: acetazolamid

Kardiovaskularni lijekovi: diltiazem, verapamil

Gastrointestinalni lijekovi: cimetidin, omeprazol

Mišićni relaksansi: oksibutin, dantrolen  
Antiagregacijski lijekovi: tiklopidin  
Druge interakcije: sok od grejpa, nikotinamid (kod odraslih, samo u većim dozama)

Lijekovi koji mogu povećati plazmatske razine aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida

S obzirom na to da povišene plazmatske razine karbamazepin-10,11-epoksida mogu rezultirati nuspojavama (npr. omaglicom, pospanošću, ataksijom, diplopijom), dozu Tegretola valja adekvatno prilagođavati i/ili pratiti razine u plazmi, kada se lijek koristi istovremeno sa sljedećim lijekovima: Antiepileptici: primidon, progabid, valproična kiselina, valnoksamid, valpromid i brivaracetam.  
Antipsihotici: loksapin i kvetiapin

Lijekovi koji mogu smanjiti plazmatske razine karbamazepina:

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu Tegretola prilikom istovremene uporabe sa sljedećim lijekovima: Antiepileptici: felbamat, metsuksimid, okskarbazepin, fenobarbiton, fensuksimid, fenitoin i fosfenitoin, primidon i, iako su podaci djelomično kontradiktorni, eventualno klonazepam.  
Antineoplastici: cisplatin ili doksorubicin  
Antimalarici: meflokin može antagonizirati antiepileptički učinak Tegretola.  
Antituberkulotici: rifampicin  
Bronhodilatatori: teofilin, aminofilin  
Dermatološki lijekovi: izotretinoin može promijeniti bioraspodjelu i/ili klirens karbamazepina i karbamazepin-10,11-epoksida. Potrebno je pratiti serumske razine karbamazepina.  
Druge interakcije: biljni pripravci koji sadrže Gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

Učinak Tegretola na plazmatske razine istovremeno primijenjenih lijekova:

Karbamazepin može smanjiti plazmatsku razinu, umanjiti ili čak poništiti učinak niže navedenih lijekova, stoga će možda biti potrebno prilagoditi njihovu dozu kod istovremene primjene.  
Analgetici: buprenorfin, metadon, paracetamol, fenazon, tramadol  
Antibiotici: doksiciklin, rifabutin  
Antikoagulansi: oralni antikoagulansi (varfarin, fenoprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban)  
Antidepresivi: bupropion, citalopram, sertralin, mianserin, nefazodon, trazodon, triciklički antidepresivi (npr. imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin)  
Antiemetici: aprepitant  
Antiepileptici: klobazam, klonazepam, etosuksimid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproična kiselina, zonisamid. Plazmatske razine fenitoina se mogu smanjiti i povećati prilikom istovremene uporabe s karbamazepinom, isto tako, kod istodobne primjene opisane su povećane koncentracije mefenitoina. Da bi se izbjegla intoksikacija fenitoinom i subterapijska koncentracija karbamazepina, preporučuje se da se vrijednost koncentracije fenitoina u plazmi namjesti na 13 mikrograma/ml prije nego što se u liječenje uvede karbamazepin.  
Antimikotici: itraconazol, vorikonazol. Zamjenski antikonvulzivi mogu se preporučiti u bolesnika liječenih vorikonazolom ili itraconazolom.  
Antihelmintici: prazikvantel, albendazol  
Antineoplastici: imatinib, ciklofosfamid, lapatinib, temsirolimus  
Antipsihotici: klopazapin, haloperidol i bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon  
Antiviroci: inhibitori proteaze kod liječenja HIV-a (npr. ritonavir, indinavir, sakvinavir)  
Anksiolitici: alprazolam, midazolam  
Bronhodilatatori: teofilin  
Kardiovaskularni lijekovi: antagonisti kalcijevih kanala (dihidropiridini npr. felodipin, isradipin), digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin  
Imunosupresivi: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus  
Hormoni: kortikosteroidi (prednizolon, deksametazon), gestrinon, tibolon, toremifen  
Hormonski kontraceptivi: lijekovi koji sadrže estrogen i/ili progesteron (potrebno je razmotriti druge metode kontracepcije)  
Lijekovi za štitnjaču: levotiroksin

Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije: tadalafil

Kombinacije koje zahtijevaju specifičnu prosudbu:

Zabilježeno je da istovremena uporaba karbamazepina i levetiracetama uzrokuje povećanje toksičnosti inducirane karbamazepinom.

Zabilježeno je da istovremena primjena karbamazepina i izonijazida povećava hepatotoksičnost induciranu izonijazidom.

Istovremena primjena karbamazepina i litija može pojačati neurotoksičnost litija unatoč njegovim plazmatskim razinama unutar terapijskih vrijednosti. Kombinacija karbamazepina i metoklopramida ili karbamazepina i neuroleptika (haloperidol, tioridazin), može rezultirati povećanjem neuroloških nuspojava (čak i kod terapijskih doza).

Istovremena uporaba s nekim diureticima (hidroklorotiazidi, furosemid) može dovesti do simptomatske hiponatrijemije.

Karbamazepin može antagonizirati učinke nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (npr. pankuronija). Može se pokazati da je potrebno povećati njihovu dozu, a bolesnike valja pažljivo nadzirati, jer oporavak od neuromuskularne blokade može uslijediti brže nego što se očekuje.

Karbamazepin, kao i drugi psihoaktivni lijekovi mogu smanjiti toleranciju na alkohol. Stoga se tijekom primjene karbamazepina preporučuje apstinirati od alkohola.

Istodobna primjena karbamazepina i oralnih antikoagulansa s izravnim djelovanjem (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban) može dovesti do smanjenih plazmatskih koncentracija oralnih antikoagulansa s izravnim djelovanjem, što povlači za sobom rizik od tromboze. Stoga se, ako je nužna istodobna primjena, preporučuje pažljivo praćenje znakova i simptoma tromboze.

**Interferencija sa serološkim testiranjem**

Karbamazepin može zbog interferencije dati lažno pozitivan rezultat koncentracije perfenazina u HPLC analizi.

Karbamazepin i njegov metabolit 10,11-epoksid mogu dati lažno pozitivan nalaz određivanja koncentracije tricikličkih antidepresiva pomoću fluorescentne imunopolarizacije (FPIA, eng. *fluorescence polarized immunoassay method*).

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

*Rizici povezani s antiepilepticima općenito*

Svim ženama reproduktivne dobi koje primaju terapiju za liječenje epilepsije, a posebno ženama koje planiraju trudnoću i trudnicama, potrebno je pružiti savjet specijalista u vezi s mogućim rizicima za fetus izazvanim epileptičkim napadajima i antiepilepticima.

Treba izbjegavati nagli prekid terapije antiepileptičkim lijekovima jer to može dovesti do pojave napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Monoterapija se preporučuje za liječenje epilepsije u trudnoći kad god je to moguće jer bi terapija s više antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od urođenih malformacija nego monoterapija, ovisno o antiepilepticima koji se koriste.

*Rizici povezani s karbamazepinom*

Postoje dokazi o povećanom mortalitetu embrija, pobačaju i zastoju u rastu u istraživanjima na životinjama tijekom primjene karbamazepina (vidjeti dio 5.3.).

Zna se da su potomci neliječenih majki oboljelih od epilepsije skloniji razvojnim poremećajima, uključujući malformacije. Postoji mogućnost da karbamazepin, kao i svi drugi antiepileptici, povećava taj rizik, ali kontroliranim kliničkim studijama nije ustanovljena uzročna povezanost. Ipak, prijavljeni su razvojni poremećaji i malformacije, uključujući spinu bifidu kao i ostale kongenitalne anomalije (npr. kraniofacijalni defekti, kardiovaskularne malformacije, hipospadija i anomalije raznih tjelesnih sustava), koji se povezuju s karbamazepinom. Na temelju podataka u Sjevernoameričkom registru trudnoće, stopa glavnih kongenitalnih malformacija, definirana kao strukturna abnormalnost s kirurškim, medicinskim ili kozmetičkim značajem, dijagnosticirana unutar 12 tjedana od rođenja bila je 3,0% (95% CI 2,1 do 4,2%) u djece čije su majke bile izložene monoterapiji karbamazepinom u prvom tromjesečju i 1,1% (95% CI 0,35 do 2,5%) u djece čije majke nisu uzimale nikakav antiepileptički lijek.

Lijek Tegretol CR prolazi kroz posteljicu u ljudi. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od urođenih malformacija i drugih štetnih razvojnih ishoda. U ljudi se izloženost karbamazepinu tijekom trudnoće povezuje s 2 do 3 puta većom učestalošću velikih malformacija nego u općoj populaciji, u kojoj je učestalost 2 do 3 %. Malformacije kao što su defekti neuralne cijevi (spina bifida), kraniofacijalne anomalije kao što je rascjep usne/nepca, kardiovaskularne malformacije, hipospadija, hipoplazija prstiju i druge anomalije koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, zabilježene su kod djece koju su rodile žene koje su koristile karbamazepin tijekom trudnoće. Preporučuje se specijalistički prenatalni nadzor za te malformacije. Neurorazvojni poremećaji zabilježeni su kod djece koju su rodile žene s epilepsijom koje su tijekom trudnoće koristile samo karbamazepin ili karbamazepin u kombinaciji s drugim antiepilepticima. Rezultati ispitivanja koja su istraživala rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece izložene karbamazepinu tijekom trudnoće proturječni su te se rizik ne može isključiti.

Karbamazepin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako se procijeni da korist nadmašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja. Žena treba biti potpuno informirana i razumjeti rizike uzimanja karbamazepina tijekom trudnoće.

Dokazi upućuju na to da bi stopa rizika od malformacija uzrokovanih karbamazepinom mogla ovisiti o dozi. Ako se na temelju pažljive procjene rizika i koristi ocijeni da ne postoji mogućnost odgovarajućeg zamjenskog liječenja, a liječenje karbamazepinom se nastavlja, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu karbamazepina u monoterapiji te se preporučuje praćenje razina u plazmi. Koncentracija u plazmi može se održavati u donjem dijelu terapijskog raspona od 4 do 12 mikrograma/ml pod uvjetom da se kontrola napadaja održava.

Za neke antiepileptike, kao što je karbamazepin, zabilježeno je da smanjuju razine folata u serumu. Taj nedostatak može doprinijeti povećanoj učestalosti urođenih mana kod djece koju su rodile žene liječene antiepilepticima. Preporučuje se uzimanje nadomjestaka folne kiseline prije i tijekom trudnoće. Kako bi se spriječili poremećaji krvarenja u djece, također se preporučuje davanje vitamina K1 trudnici tijekom posljednjih tjedana trudnoće i novorođenčetu.

Ako žena planira trudnoću, potrebno je uložiti sve napore kako bi prešla na odgovarajuće zamjensko liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije. Ako žena zatrudni tijekom liječenja karbamazepinom, potrebno ju je uputiti liječniku specijalistu radi ponovne procjene liječenja karbamazepinom i razmatranja mogućnosti zamjenskog liječenja.

U obzir treba uzeti sljedeće podatke:

- Posebno oprezno valja liječiti trudnice sa epilepsijom.
- Ako žene koje primaju karbamazepin zatrudne ili planiraju trudnoću, ili ako potreba za započinjanjem liječenja s karbamazepinom se javi tijekom trudnoće, liječnik mora pažljivo odvagati potencijalne koristi od lijeka u odnosu na opasnosti od njega, osobito u prva 3 mjeseca trudnoće.
- Kod žena reproduktivne dobi karbamazepin se treba, kad je to god moguće, davati kao monoterapija zbog toga što je veća mogućnost kongenitalnih anomalija kod djece u slučajevima kad su majke bile na kombiniranoj terapiji.
- Potrebno je davati minimalne učinkovite doze i pratiti plazmatske razine lijeka. Koncentracije u plazmi mogu se održavati u donjem dijelu terapijskog raspona od 4 do 12 mikrograma/mL pod

uvjetom da se održava kontrola napadaja. Postoje dokazi koji ukazuju na to da bi rizik od malformacija uz karbamazepin mogao biti ovisan o dozi, tj. pri dozi od < 400 mg na dan stope malformacija bile su niže nego pri višim dozama karbamazepina.

- Bolesnice je potrebno savjetovati u vezi mogućnosti povećanog rizika od nastanka malformacija i ponuditi im mogućnost prenatalne dijagnostike.

Tijekom trudnoće, učinkovita antiepileptička terapije ne smije se prekidati, s obzirom da pogoršanje bolesti djeluje štetno i za majku i za plod.

#### Žene reproduktivne dobi

Karbamazepin se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni da potencijalna korist nadmašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja. Žena treba biti u potpunosti informirana i razumjeti rizik od mogućeg oštećenja fetusa ako se karbamazepin uzima tijekom trudnoće te stoga i važnost planiranja trudnoće. Prije početka liječenja karbamazepinom potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do dva tjedna nakon liječenja. Zbog indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do izostanka terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5), pa je stoga potrebno savjetovati žene reproduktivne dobi o uporabi drugih učinkovitih kontracepcijskih metoda. Potrebno je koristiti najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uređaj) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući mehaničku metodu. Pri odabiru metode kontracepcije potrebno je u svakom od slučajeva procijeniti individualne okolnosti uključivanjem bolesnika u razgovor.

#### Novorođenčad

Zabilježeno je nekoliko slučajeva neonatalnih konvulzija i/ili respiracijske depresije, koji su bili povezani s majčinim uzimanjem Tegretola i drugog antiepileptika. Zabilježeno je također nekoliko slučajeva povraćanja, proljeva i/ili oslabljenog hranjenja u novorođenčadi majki koje su uzimale Tegretol. Te reakcije mogu predstavljati neonatalni apstinencijski sindrom.

#### Dojenje

Karbamazepin prelazi u mlijeko dojilja (oko 25 – 60% plazmatskih koncentracija). Treba dobro razmisliti o koristi dojenja naspram nuspojava koje se mogu javiti kod dojenčeta. Majke mogu dojiti samo u slučajevima ako se dojenče može odgovarajuće pratiti zbog mogućnosti nastanka nuspojava (npr. pospanost, alergijske kožne reakcije). Bilo je zabilježenih slučajeva kolestatskog hepatitisa u novorođenčadi izložene karbamazepinu prije poroda i/ili tijekom dojenja. Zato je potrebno pažljivo nadzirati dojenu djecu majki liječenih karbamazepinom zbog mogućih hepatobilijarnih nuspojava.

#### Plodnost

Opisani su vrlo rijetki slučajevi oštećene fertilitnosti i/ili abnormalne spermatogeneze kod muškaraca.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tegretol može uzrokovati omaglicu i pospanost, osobito na početku liječenja i nakon prilagodbe doze, zbog čega sposobnost reagiranja može biti oslabljena. Stoga bolesnike treba obavijestiti o potencijalnoj opasnosti tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima za vrijeme uzimanja karbamazepina.

### **4.8. Nuspojave**

U početku liječenja, ako je početna doza previsoka ili pri liječenju starijih bolesnika, neke nuspojave nastaju često ili vrlo često: npr. nuspojave središnjeg živčanog sustava (omaglica, glavobolja, ataksija, pospanost, umor i diplopija), gastrointestinalni poremećaji (mučnina i povraćanje) i alergijske kožne reakcije.

Nuspojave ovisne o dozi uobičajeno nestaju nakon nekoliko dana, spontano ili nakon smanjenja doze. Nuspojave središnjeg živčanog sustava manifestacije su relativnog predoziranja ili značajnih fluktuacija razina u plazmi. U tim se slučajevima preporučuje praćenje plazmatskih koncentracija i podjela ukupne dnevne doze u nekoliko manjih pojedinačnih doza (npr. 3-4).

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

Vrlo česte  $\geq 1/10$ ; česte  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; manje česte  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; rijetke  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$  te vrlo rijetke  $< 1/10\ 000$ , uključujući pojedinačna izvješća.

Tablica 1

Organski sustav/učestalost	Nuspojave
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> Vrlo često: Često: Rijetko: Vrlo rijetko:	leukopenija trombocitopenija, eozinofilija leukocitoza, limfadenopatija agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, aplazija crvene krvne loze, anemija, megaloblastična anemija, retikulocitoza i moguće hemolitična anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b> Rijetko:          Vrlo rijetko:	odgođena reakcija preosjetljivosti koja može zahvatiti više organa s vrućicom, kožnim osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom i poremećenim testovima jetrene funkcije, i sindromom nestajanja žučnih vodova (destrukcija i nestajanje intrahepatalnih žučnih vodova). Navedeni poremećaji mogu se javiti u različitim kombinacijama. Drugi organi također mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, gušterača, miokard, kolon). Liječenje treba odmah prekinuti ako nastane takva reakcija preosjetljivosti.  anafilaktička reakcija, angioneurotski edem, hipogamaglobulinemija
<b>Endokrini poremećaji</b> Često:       Vrlo rijetko:	edem, retencija tekućine, povećanje tjelesne težine, hiponatrijemija i smanjena osmolarnost plazme zbog sindroma neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona, što može dovesti do intoksikacije vodom sa sljedećim simptomima: letargijom, povraćanjem, glavoboljom, stanjem konfuzije, neurološkim poremećajima galaktoreja, ginekomastija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> Rijetko: Vrlo rijetko	manjak folne kiseline, smanjen apetit akutna intermitentna porfirija, porfirija variegata, porfirija cutanea tarda
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> Rijetko:   Vrlo rijetko:	halucinacije (vidne ili slušne), depresija, anoreksija, nemir, agresivnost, agitacija, konfuzija aktivacija psihoze
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	

<b>Organski sustav/učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Vrlo često: Često Manje često: Rijetko: Vrlo rijetko:	omaglica, ataksija, somnolencija glavobolja, dvoslike, poremećaji akomodacije npr. zamagljen vid nehotični nenormalni pokreti (tremor, asteriksus, distonija, tikovi), nistagmus diskinezija, okulomotorni poremećaji, poremećaji govora (dizartrija), koreoatetozna, periferna neuropatija, parestezija i pareza poremećaji okusa, neuroleptički maligni sindrom, aseptički meningitis s mioklonusom i perifernom eozinofilijom
<b>Poremećaji oka</b> Rijetko: Vrlo rijetko:	poremećaji okulomotorike, poremećaji akomodacije oka (npr. zamućen vid) opaciteti leće, konjunktivitis
<b>Poremećaji uha i labirinta</b> Vrlo rijetko:	poremećaji sluha (npr. tinitus, hiperakuzija, hipoaakuzija, poremećaj percepcije visine glasa)
<b>Srčani poremećaji</b> Rijetko: Vrlo rijetko:	poremećaji srčane provodljivosti bradikardija, aritmije, AV-blok sa sinkopom, kongestivno srčano zatajenje, pogoršanje koronarne arterijske bolesti
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Rijetko: Vrlo rijetko:	hipertenzija ili hipotenzija cirkulatorni kolaps, tromboflebitis, tromboembolija (npr. plućna embolija)
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> Vrlo rijetko:	plućna preosjetljivost karakterizirana temperaturom, dispnejom, pneumonitisom ili pneumonijom. Ako se jave takve reakcije preosjetljivosti, liječenje se mora prekinuti odmah
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> Vrlo često: Često: Manje često: Rijetko: Vrlo rijetko:	mučnina, povraćanje suha usta proljevanje, zatvor bol u trbuhu glositis, stomatitis, pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> Rijetko: Vrlo rijetko:	hepatitis (kolestatski, hepatocelularni ili miješani), sindrom nestajanja žučnih vodova, žutica granulomatozni hepatitis, zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> Vrlo često: Manje često: Rijetko:	alergijske kožne reakcije, urtikarija koja može biti i teška eksfolijativni dermatitis i eritroderma sistemski lupus eritematosus, svrbež

<b>Organski sustav/učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom (u nekim azijskim zemljama prijavljen kao rijedak), toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4.), fotosenzitivnost, eritema multiforme i nodosum, promjene pigmentacije kože, purpura, akne, znojenje, gubitak kose, hirzutizam
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> Rijetko Vrlo rijetko:	slabost mišića artralgija, bol i grčevi mišića, poremećaj metabolizma kostiju (snižen kalcij i 25-OH-kolekalciferol u plazmi), koji dovodi do osteomalacije/osteoporoze;
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> Vrlo rijetko:	intersticijski nefritis, zatajenje bubrega, disfunkcija bubrega (npr. albuminurija, hematurija, oligurija, povišena razina ureje/azotemija), često mokrenje, retencija urina
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> Vrlo rijetko:	seksualna disfunkcija/erektilna disfunkcija, abnormalna spermatogeneza (sa smanjenim brojem i/ili smanjenom pokretljivošću spermija)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> Vrlo često:	umor
<b>Pretrage</b> Vrlo često: Često: Manje često Vrlo rijetko:	povišenje razine GGT-a (zbog indukcije), najčešće nije klinički relevantno povišenje razine alkalne fosfataze povišene razine transaminaza povećani intraokularni tlak, povišena razina kolesterola (uključujući HDL-kolesterol), povišena razina triglicerida, poremećaj testova funkcije štitne žlijezde, snižen FT4, T4; T3 i povišen TSH, uglavnom bez kliničkih manifestacija; povišenje razine prolaktina u krvi sa ili bez kliničkih simptoma kao što su galaktoreja, ginekomastija

#### **Dodatne nuspojave iz spontanijh prijava (učestalost nepoznata)**

##### Tablica 2

#### **Infekcije i infestacije**

Reaktivacija infekcije humanim herpes virusom 6

#### **Poremećaji krvi i limfnog sustava**

Zatajenje koštane srži

#### **Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije**

Pad (povezan s ataksijom, omaglicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom izazvanima liječenjem Tegretolom) (vidjeti dio 4.4)

#### **Poremećaji živčanog sustava**

---

Sedacija, oslabljeno pamćenje

### **Poremećaji probavnog sustava**

Kolitis

### **Poremećaji imunološkog sustava**

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

Hiperamonemija

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), lihenoidna keratoza, onihomadeza

### **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva**

Fraktura

### **Pretrage**

Smanjena gustoća kostiju

---

#### 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**

Prvi znakovi i simptomi pojavljuju se 1-3 sata nakon predoziranja. Znakovi i simptomi predoziranja uključuju središnji živčani sustav, kardiovaskularni ili respiratorni sustav.

#### *Središnji živčani sustav:*

- depresija središnjeg živčanog sustava, dezorijentiranost, smanjena razina svijesti, pospanost, agitacija, halucinacije, koma, zamućen vid, poremećen govor, dizartrijska, nistagmus, ataksija, diskinezija, u početku hiperrefleksija, a kasnije hiporefleksija, konvulzije, psihomotorne poremećaji, mioklonus, hipotermija i midrijaza.

#### *Respiratorni sustav:*

- respiratorna depresija, plućni edem.

#### *Kardiovaskularni poremećaji:*

- tahikardija, hipotenzija i hipertenzija, poremećaji provođenja s produženjem QRS kompleksa, sinkopa povezana sa srčanim arestom.

#### *Probavni sustav:*

- povraćanje, produženo gastrično pražnjenje, smanjen motilitet crijeva.

#### *Mišićno-koštani sustav:*

- prijavljeni su slučajevi rhabdomiolize povezani s toksičnošću karbamazepina.

#### *Funkcija bubrega:*

- retencija urina, oligurija ili anurija, retencija tekućine, intoksikacija vodom zbog neprimjerene sekrecije ADH.

#### *Laboratorijski nalazi:*

- hiponatrijemija, moguća metabolička acidoza, moguća hiperglikemija, povećana mišićna kreatinin-fosfokinaza.

#### Liječenje

Specifični antidot ne postoji.

Liječenje ovisi o bolesnikovu kliničkom stanju i obično podrazumijeva hospitalizaciju. Da bi se potvrdila dijagnoza i odredila težina predoziranja, treba izmjeriti plazmatsku koncentraciju karbamazepina. Preporučuje se ispiranje želuca i primjena aktivnog ugljena. Najvažnije su suportivne mjere, kontinuirano nadziranje srčanog rada i pažljivo korigiranje ravnoteže elektrolita u jedinici intenzivne skrbi. Zbog odgođene apsorpcije, drugog i trećeg dana nakon predoziranja treba očekivati relaps i pogoršanje simptoma.

#### *Posebne preporuke*

Hipotenzija: primjena dopamina ili dobutamina intravenski.

Poremećaji srčanog ritma: liječenje na individualnoj osnovi.

Konvulzije: primjena benzodiazepina (diazepam) ili nekog drugog antikonvulziva npr. fenobarbitona (ali s oprezom zbog moguće depresije disanja) ili paraldehida.

Hiponatrijemija (otrovanje vodom): smanjeni unos tekućine i spora i pažljiva infuzija 0,9% NaCl.

Preporučuje se hemoperfuzija s aktivnim ugljenom. Forsirana diureza, hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu učinkovite.

Zbog odgođene apsorpcije, drugog i trećeg dana nakon predoziranja treba očekivati relaps i pogoršanje simptoma.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

**Farmakoterapijska skupina:** Antiepileptici; Derivati karboksamida; ATK oznaka: N03AF01

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

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja karbamazepina, djelatne tvari Tegretola, razjašnjen je samo djelomično. Karbamazepin stabilizira hiperekscitirane živčane membrane, inhibira ponavljana izbijanja neurona i smanjuje sinaptičko širenje ekscitacijskih impulsa. Smatra se da njegov glavni mehanizam djelovanja može biti sprečavanje 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 apsorbira iz probavnog sustava gotovo u cijelosti, ali relativno sporo i apsorpcija može značajno varirati između različitih formulacija lijeka i različitih bolesnika. Vršna koncentracija u plazmi postiže se 24 sata nakon primjene Tegretol CR tablete.

Tegretol CR ima 15% manju bioraspoloživost u odnosu na obične tablete Tegretola, prvenstveno zbog niže vršne koncentracije karbamazepina u plazmi koja se postiže nakon primjene Tegretol CR tableta u odnosu na obične tablete Tegretola. Koncentracija karbamazepina u plazmi manje fluktuirá nakon primjene Tegretola CR, ali je autoindukcija metabolizma ista kao kod primjene običnih tableta Tegretola.

Bioraspoloživost različitih oralnih oblika Tegretola je između 85-100%.

Uzimanje s hranom ne utječe bitno na brzinu apsorpcije i količinu apsorbirane tvari.

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 1 do 2 tjedna, što je individualno i ovisno o autoindukciji samim karbamazepinom i heteroindukciji zbog istovremene primjene drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime, te o statusu prije liječenja, dozi i trajanju liječenja.

Različiti pripravci karbamazepina mogu imati različitu bioraspoloživost; kako bi se spriječilo smanjenje učinka, rizik od probojnih napadaja ili nastanak nuspojava, bilo bi mudro izbjegavati promjenu formulacije lijeka.

#### Distribucija

70 do 80 % karbamazepina se veže na plazmatske bjelančevine. Koncentracija nepromijenjenog lijeka u moždanom likvoru i slini odražava dio lijeka u plazmi nevezan za plazmatske bjelančevine (20 do 30 %). Koncentracije u mlijeku iznose 25 do 60 % odgovarajuće plazmatske koncentracije. Karbamazepin prolazi kroz posteljicu. Nakon potpune apsorpcije, volumen raspodjele karbamazepina iznosi 0,8 do 1,9 l/kg.

#### Biotransformacija

Karbamazepin se metabolizira u jetri, gdje je najvažniji epoksidni put biotransformacije kojim nastaje 10,11-transdiol derivat i njegovi glukuronidi kao glavni metaboliti.

Utvrđeno je da je citokrom P450 3A4 glavni izoform koji je odgovoran za stvaranje farmakološki aktivnog karbamazepin-10,11 epoksida iz karbamazepina, a humana mikrosomalna epoksidna hidrolaza enzim koji je odgovoran za stvaranje derivata 10,11-transdiola iz karbamazepin-10,11 epoksida. 9-hidroksi-metil-10-karbamoil akridan je manje važan metabolit koji je povezan s tim putem. Nakon jedne oralne doze karbamazepina, oko 30% lijeka se pojavljuje u urinu u obliku završnih produkata epoksidnog metaboličkog puta.

Drugi važni putevi biotransformacije karbamazepina dovode do raznih monohidroksiliranih spojeva kao i do N-glukuronida karbamazepina kojeg stvara UGT2B7.

#### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije nepromijenjenog karbamazepina nakon jedne oralne doze iznosi u prosjeku oko 36 sati, dok nakon ponavljane primjene iznosi samo 16 do 24 sata (zbog autoindukcije jetrenog sustava monooksigenaza), ovisno o duljini liječenja. U bolesnika koji istodobno uzimaju ostale lijekove koji potiču jetrene enzime (npr. fenitoin, fenobarbital) poluvrijeme eliminacije iznosi 9 do 10 sati.

Prosječno poluvrijeme eliminacije 10,11-epoksid metabolita iz plazme nakon jedne oralne doze samog epoksida iznosi oko 6 sati.

Nakon primjene jedne oralne doze od 400 mg karbamazepina, 72% ga se izluči u mokraći, a 28% u stolici. Oko 2% doze se obnavlja u mokraći kao nepromijenjen lijek, a oko 1% kao farmakološki djelatni 10,11-epoksid metabolit

#### Posebne skupine bolesnika

Koncentracije karbamazepina u plazmi koje se smatraju terapijskima znatno variraju između bolesnika. Za većinu bolesnika one se kreću od 4 do 12 µL/ml, što odgovara 17-50 µmol/L. Koncentracija 10,11-epoksida (farmakološki aktivnog metabolita): oko 30% razine karbamazepina.

*Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)*

Zbog drugačije brzine eliminacije kod djece mogu biti potrebne veće doze karbamazepina (u mg/kg) u odnosu na odrasle, za održavanje terapijskih koncentracija.

*Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)*

Nema podataka o tome da je farmakokinetika kod starijih osoba promijenjena u odnosu na mlađe.

*Oštećenje funkcije jetre ili bubrega*

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici kod 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 jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti te kancerogenog potencijala.

#### Reproduktivna toksičnost

U životinja (miševi, štakori, kunići) je oralna primjena karbamazepina tijekom organogeneze dovela do povećanog mortaliteta embrija. Pobačaji i zastoj u rastu fetusa uočeni su u miševa, odnosno štakora, pri dnevnim dozama koje su bile toksične za majku.

U miševa, karbamazepin je pokazao mali teratogeni potencijal u dozama relevantnima za kliničku primjenu u ljudi. Ispitivanja na životinjama bila su nedostatna da bi se isključio teratogeni učinak karbamazepina u ljudi.

Dojena mladunčad pokazala je lošije napredovanje u tjelesnoj težini.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora je zabilježena atrofija testisa i aspermatogeneza.

#### Kancerogenost

U štakora koji su 2 godine liječeni s karbamazepinom, utvrđena je povećana incidencija tumora jetre u ženki i benignih tumora testisa u mužjaka. Nema dokaza da su ovi nalazi relevantni za primjenu karbamazepina u ljudi.

#### Genotoksičnost

Ispitivanja mutagenosti na bakterijama i sisavcima dala su negativne rezultate.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra:*

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

poliakrilat, 30 postotna disperzija

vodena disperzija etilceluloze (sadrži: etilcelulozu, natrijev laurilsulfat i cetilni alkohol)

talk

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

*Ovojnica:*

hipromeloza

talk

makrogolglicerolhidroksistearat (ricinusovo ulje, polioksilirano, hidrogenirano)

suspenzija pigmenta, bijela (sadrži: hipromelozu i titanijev dioksid (E 171))

suspenzija pigmenta, žuta (sadrži: hipromelozu i žuti željezov oksid (E 172))

suspenzija pigmenta, crvena (sadrži: hipromelozu i crveni željezov oksid (E 172))

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) tableta u (PVC/PE/PVDC – Al) blisteru, u kutiji.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Radnička cesta 37b  
10 000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-101206989

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06. travnja 1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. prosinca 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11. kolovoza 2023.