

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Karbapin®, 200 mg, tablete

INN: karbamazepin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg karbamazepina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete, bele do skoro bele boje, sa dve unakrsne podeone linije na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija epilepsije (generalizovani tonično-klonični i parcijalni napadi);
- Paroksizmalni bol kod trigeminalne neuropatije. Lek Karbapin se može primeniti i za terapiju drugih razdirućih bolova neurološkog porekla, poput glosofaringealne neuralgije, periferne dijabetesne neuropatije, tabesa dorzalisa, gornje laringealne neuralgije, bola nakon amputacije ekstremiteta i fantomskog bola, kao i post-herpetične neuralgije;
- Apstinencijalni sindrom kod alkoholizma;
- Lek Karbapin se primenjuje u terapiji manije i u profilaksi kod manično-depresivne bolesti, posebno kod pacijenata koji nisu reagovali na litijum.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Karbapin se uzima oralnim putem, obično u dve do četiri podeljene doze.

Lek Karbapin se može uzimati tokom, posle ili između obroka, sa malo tečnosti, npr. čašom vode.

Ukoliko postoji potreba, tableta se može podeliti na jednake doze.

Finalno prilagođavanje doze treba uvek da zavisi od kliničkog odgovora svakog pacijenta.

Pre započinjanja terapije karbamazepinom, kada god je to moguće, kod određenih populacionih grupa (Kina, Tajvan), preporučuje se testiranje na prisustvo HLA-B*1502 alela, s obzirom da je prisustvo ovog alela snažan prediktor rizika za nastanak teškog oblika *Stevens-Johnson*-ovog sindroma koji je povezan sa primenom karbamazepina (videti odeljak 4.4).

Epilepsija

Terapiju treba započeti sa malim dnevnim dozama koje se polako povećavaju dok se ne postigne optimalno dejstvo. Dozu karbamazepina treba prilagoditi u skladu sa potrebama pacijenata u cilju postizanja adekvatne kontrole epileptičnih napada. Određivanje koncentracija leka u plazmi može biti od pomoći u utvrđivanju optimalne doze leka.

Tokom terapije epilepsije, potrebno je primeniti doze koje će obezbediti koncentraciju karbamazepina od oko 4 - 12 mikrograma/mL (17 do 50 mikromola/L) (videti odeljak 4.4).

Kad god je moguće, antiepileptike treba propisivati kao monoterapiju, ali i ukoliko se koristi kao politerapija, preporučuje se isti režim postepenog povećanja doze (videti odeljak 4.5).

Odrasli

Karbamazepin treba uzimati u podeljenim dozama. Početna doza treba da bude 100 - 200 mg, jednom ili dva puta dnevno, sa postepenim povećavanjem doze, do optimalnog odgovora, obično 800 - 1200 mg dnevno u podeljenim dozama, ali povremeno i do 1600 mg ili čak 2000 mg.

Stariji pacijenti

S obzirom na moguće interakcije između lekova, potreban je oprez pri odabiru doze leka Karbapin kod starijih pacijenata.

Deca i adolescenti

Kod ove populacije pacijenata se savetuje, za sve farmaceutske oblike karbamazepina, postepeno povećanje doze i prilagođavanje doze individualnim potrebama pacijenta.

Za decu uzrasta do 5 godina ne preporučuju se tablete leka Karbapin, već drugi farmaceutski oblici karbamazepina, a koji su pogodni za primenu u ovoj populaciji.

Uobičajena doza je 10 - 20 mg/kg telesne mase dnevno, podeljena u nekoliko doza:

- za uzrast od 5 do 10 godina: 400 - 600 mg dnevno;
- za uzrast od 10 do 15 godina: 600 - 1000 mg dnevno;
- za starije od 15 godina: 800 - 1200 mg dnevno (doza kao kod odraslih).

Maksimalne preporučene doze:

Za uzrast do 6 godina: 35 mg/kg/dan

Za uzrast 6 - 15 godina: 1000 mg/dan

Za uzrast >15 godina: 1200 mg/dan

Neuralgija trigemina i drugi bolovi neurološkog porekla

Individualne potrebe za prilagođavanjem doze karbamazepina zavise od starosti (uzrasta) i telesne mase pacijenta. Preporučuje se da početna doza bude mala, ali kod pojedinih pacijenata može biti potrebna veća doza i u ranoj fazi lečenja. Kod starijih pacijenata, preporučuje se početna doza od 100 mg dva puta dnevno.

Uobičajena doza je 200 mg 3 - 4 puta dnevno, ali se doza može povećavati postepeno dok se ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor na terapiju, što u pojedinim slučajevima podrazumeva 1600 mg dnevno. Početnu dozu od 200 - 400 mg dnevno postepeno povećavati dok se ne postigne prestanak bola (obično se ovo postiže kod doze od 200 mg 3 - 4 puta dnevno). Ipak, dozu treba postepeno smanjivati na najmanju moguću dozu održavanja. Maksimalna preporučena doza je 1200 mg/dan. Kada se suprimira bol, treba pokušati postepeno ukinuti terapiju, dok ne dođe do ponovne pojave bola.

Apstinencijalni sindrom kod alkoholizma

Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Uobičajeno su doze od 600 - 800 mg dnevno dovoljne, ali mogu biti potrebne i doze do 1200 - 1600 mg dnevno u delirijum tremensu, sa postepenim smanjivanjem.

Terapija manije i profilaksa kod manično-depresivne bolesti

Inicijalna doza je 100 - 200 mg dnevno u podeljenim dozama, koja se postepeno povećava dok simptomi ne budu pod kontrolom ili do dostizanja maksimalne dnevne doze od 1600 mg u podeljenim dozama. Uobičajeni opseg doza iznosi od 400 do 600 mg dnevno, datih u podeljenim dozama.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega/Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

4.3. Kontraindikacije

- poznata preosetljivost na karbamazepin ili strukturno slične lekove (npr. triciklične antidepresive) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- pacijenti sa poremećajem atrio-ventrikularnog sprovođenja;
- pacijenti sa depresijom koštane srži u anamnezi;
- pacijenti koji u anamnezi imaju hepatične porfirije (npr. akutna intermitentna porfirija, porfirija *variegata*, porfirija *cutanea tarda*);
- karbamazepin se ne sme istovremeno primenjivati sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAO inhibitori) (videti odeljak 4.5);
- biljni preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) se ne smeju koristiti istovremeno sa karbamazepinom, zbog rizika od smanjenja koncentracije karbamazepina u plazmi i smanjenja njegovog kliničkog dejstva (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Karbamazepin treba primeniti samo pod nadzorom lekara. Lek treba propisati samo nakon pažljive procene koristi i rizika i sa posebnim nadzorom kod pacijenata sa srčanim, hepatičkim i renalnim poremećajima u istoriji bolesti, pacijenata koji su ranije imali hematološke neželjene reakcije na druge lekove ili im je predhodno prekinuta terapija karbamazepinom.

Hematološka dejstva

Agranulocitoza i aplastična anemija bile su povezane sa primenom karbamazepina, međutim, kako je incidenca ovih stanja veoma mala, teško je dobiti validne procene rizika. Ukupni rizik u opštoj nelečenoj populaciji procenjen je na 4,7 osoba na milion osoba u toku godinu dana za agranulocitozu i 2,0 osoba na milion osoba tokom godinu dana za aplastičnu anemiju.

Povremeno do često smanjenje broja trombocita ili belih krvnih ćelija povezano je sa primenom karbamazepina. Ipak, analizu kompletne krvne slike, uključujući i trombocite, po mogućstvu i retikulocite i koncentraciju gvožđa u serumu, treba sprovesti na početku terapije, i periodično nakon toga.

Ukoliko je broj leukocita ili trombocita nizak ili se smanjio tokom terapije, potrebno je pažljivo praćenje stanja pacijenta i praćenje ukupnog broja svih krvnih ćelija (videti odeljak 4.8). Međutim, terapiju karbamazepinom treba prekinuti ukoliko se kod pacijenta javi leukopenija, u teškom obliku, progresivna ili praćena kliničkim manifestacijama, npr. povišenom telesnom temperaturom ili bolom u grlu. Takođe, primenu leka treba obustaviti u slučaju pojave bilo kog znaka koji ukazuje na značajnu depresiju koštane srži.

Pacijente i njihovo bliže okruženje treba upoznati sa ranim znacima i simptomima toksičnosti koji ukazuju na potencijalni hematološki problem, kao i na simptome dermatoloških ili hepatičkih neželjenih reakcija. Ukoliko se jave reakcije kao što su povišena telesna temperatura, bol u grlu, osip, ulceracije u ustima, lako nastajanje modrica, pojava petehija ili hemoragične purpure, pacijenta savetovati da se odmah obrati svom lekaru.

Reakcije na koži

Tokom terapije karbamazepinom prijavljene su ozbiljne i ponekad fatalne reakcije na koži, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: takođe poznatu kao *Lyell*-ov sindrom) i *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS). Pacijente treba savetovati da pažljivo prate reakcije na koži. Procenjuje se da se ove reakcije javljaju kod 1-6 na 10000 novih pacijenata u zemljama sa pretežno belom populacijom, ali se procenjuje da je rizik u nekim azijskim zemljama 10 puta veći. Kod pacijenata sa ozbiljnim oblicima reakcija na koži može biti neophodna hospitalizacija, jer ova stanja mogu biti životno-ugrožavajuća i fatalna. Većina slučajeva SJS/TEN se javlja u prvih nekoliko meseci terapije karbamazepinom. Ukoliko znaci i simptomi ukažu na pojavu reakcija na koži (SJS, TEN), kao što su npr. progresivni osip na koži često praćen pojavom plikova i mukoznih lezija, odmah obustaviti primenu leka i razmotriti primenu alternativne terapije. Najbolji rezultati

u terapiji SJS i TEN se postižu prilikom rane dijagnostike i trenutnog prekida primene bilo kog suspektnog leka. Rano povlačenje leka iz terapije je udruženo sa boljom prognozom. Ukoliko se kod pacijenta nakon primene karbamazepina javi SJS i TEN, kod tog pacijenta se nikada više ne sme koristiti karbamazepin u terapiji.

Postoji sve više dokaza o ulozi različitih HLA alela u imunološki posredovanim neželjenim reakcijama kod predisponirajućih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Povezanost sa HLA-B*1502 alelom

Retrospektivne studije kod pacijenata Han Kineza i pacijenata poreklom sa Tajlanda, koji su nosioci HLA-B*1502 alela, utvrdile su snažnu povezanost sa rizikom od razvoja SJS/TEN nakon primene karbamazepina. Procenjeno je da je prevalenca HLA-B*1502 alela varira od 2-12% kod Han Kineza i oko 8% kod Tajlandana. Veća stopa SJS (retko, pre nego veoma retko) je prijavljivana u nekim azijskim zemljama (npr. Tajvan, Malezija i Filipini) u kojima je veća frekvencija HLA-B*1502 alela u populaciji (npr. preko 15% kod Filipinaca i nekih stanovnika Malezije). U Koreji i Indiji je prijavljena učestalost pojave ovog alela do oko 2%, odnosno, 6%, respektivno.

Postoje neki podaci koji ukazuju na povećan rizik od pojave ozbiljne TEN/SJS povezano sa primenom karbamazepina i kod drugih azijskih populacija. Zbog prevalence ovog alela kod drugih azijskih populacija (npr. više od 15% kod Filipinaca i Malezijaca), treba razmotriti opšte testiranje rizičnih populacija na prisustvo HLA-B*1502 alela. Prevalenca HLA-B*1502 alela je neznatna kod npr. osoba evropskog porekla, Afrikanaca, osoba hispano porekla, kao i kod Japanaca (<1%).

Ovde navedena učestalost pojave ovog alela predstavlja procentualni udeo hromozoma u specifičnoj populaciji koja nosi alele od interesa, što znači da je procentualni udeo pacijenata koji nose kopiju alela na najmanje jednom od dva hromozoma (tzv. "učestalost nosioca") približno dva puta veći od učestalosti alela. Iz tog razloga, procentualni udeo pacijenata koji može biti pod rizikom je približno dva puta veći od učestalosti alela.

Kad je god to moguće, pre početka terapije karbamazepinom potrebno je uraditi skrining na prisustvo HLA-B*1502 alela kod pacijenata poreklom iz rizičnih grupa pacijenata (videti odeljak 4.2). (Ukoliko je potrebno ispitivati prisustvo HLA-B*1502 alela, preporučuje se HLA-B*1502 genotipizacija u visokoj rezoluciji. Test je pozitivan u slučaju prisustva jednog ili oba HLA-B*1502 alela i negativan ukoliko nema nijednog). Ukoliko je test pozitivan, ne treba započinjati terapiju karbamazepinom, osim ukoliko ne postoji druga terapijska opcija. Pacijenti koji su negativni na prisustvo HLA-B*1502 alela imaju mali rizik od pojave SJS, mada se, u veoma retkom slučaju, može javiti.

Prisustvo HLA-B*1502 alela može biti faktor rizika za pojavu SJS/TEN kod Kineza koji uzimaju druge antiepileptičke lekove, koji su bili povezani sa SJS/TEN. Treba uzeti u obzir da se izbegava primena drugih lekova povezanih sa SJS/TEN kod pacijenata pozitivnih na prisustvo HLA-B*1502, ukoliko su alternativne terapije podjednako prihvatljive. Skrining se ne preporučuje u populacijama gde je prevalenca HLA-B*1502 alela mala. Skrining se, generalno, ne preporučuje kod pacijenata koji su trenutno na terapiji karbamazepinom, s obzirom da je rizik od SJS/TEN uglavnom ograničen na prvih nekoliko meseci terapije, bez obzira na status HLA-B*1502 alela.

Identifikacija nosioca HLA-B*1502 alela i izbegavanje terapije karbamazepinom kod ove populacije, dovelo je do smanjenja incidence karbamazepinom izazvane SJS/TEN.

Povezanost sa HLA-A*3101 alelom

Postoje podaci koji ukazuju da je HLA-A*3101 alel povezan sa povećanim rizikom od razvoja karbamazepinom indukovanih neželjenih reakcija na koži kao što su SJS, TEN, sindrom egzantema izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS - *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), manje teška akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (engl. AGEP - *acute generalized exanthematous pustulosis*) i makulopapularni osip (videti odeljak 4.8) kod osoba evropskog porekla i Japanaca.

Učestalost HLA-A*3101 alela široko varira između etničkih populacija. Prevalenca HLA-A*3101 alela je 2% do 5% kod osoba evropskog porekla i oko 10% kod Japanaca.

Procenjeno je da je učestalost ovog alela manja od 5% kod većine populacije iz Australije, Azije, Afrike i Severne Amerike, sa nekim izuzecima gde je učestalost 5-12%. Prevalenca preko 15% je procenjena kod nekih etničkih grupa u Južnoj Americi (Argentina i Brazil), Severnoj Americi (Navaho i Sijuks indijanci, Seri indijanci iz Sonore, Meksika) i Južne Indije (država Tamil Nadu) i oko 10-15% u drugim etničkim grupama u istim regionima i oko 10% kod Japanaca.

Ovde navedena učestalost pojave ovog alela predstavlja procentualni udeo hromozoma u specifičnoj populaciji koja nosi alele od interesa, što znači da je procentualni udeo pacijenata koji nose kopiju alela na najmanje jednom od dva hromozoma (tzv. "učestalost nosioca") je približno dva puta veća od učestalosti alela. Iz tog razloga, procentualni udeo pacijenata koji može biti pod rizikom je približno dva puta veći od učestalosti alela.

Prisustvo HLA-A*3101 alela može povećati rizik od pojave reakcija na koži izazvanih karbamazepinom (uglavnom manje teške) sa 5,0% kod opšte populacije do 26,0% kod ispitanika poreklom iz Evrope, dok njegovo odsustvo smanjuje rizik sa 5% na 3,8%.

Ispitivanje na prisustvo HLA-A*3101 alela treba razmotriti kod pacijenata koji vode poreklo iz rizične populacije (npr. Japanci, bela populacija, američki domoroci, hispano populacija, osobe iz Južne Indije ili arapskog porekla), pre započinjanja terapije karbamazepinom (Ukoliko je potrebno ispitivati prisustvo HLA-A*3101 alela, preporučuje se HLA-A*3101 genotipizacija u visokoj rezoluciji. Test je pozitivan u slučaju prisustva jednog ili oba HLA-A*3101 alela i negativan ukoliko nema nijednog).

Primenu karbamazepina treba izbegavati kod osoba koje su pozitivne na prisustvo HLA-A*3101 alela, osim ukoliko korist jasno ne prevazilazi rizik. Skринing se generalno ne preporučuje kod pacijenata koji su trenutno na terapiji karbamazepinom, s obzirom da je rizik od pojave SJS/TEN, AGEP, DRESS i makulopapularnog osipa značajno veći u prvih nekoliko meseci terapije, bez obzira na status HLA-A*3101 alela.

Ograničenja genetskog skринinga

Genetski skринing nikada ne sme biti zamena za odgovarajuću kliničku opreznost i lečenje pacijenta. Kod mnogo pacijenata azijskog porekla pozitivnih na HLA-B*1502 alel i lečenih karbamazepinom se neće javiti SJS/TEN, dok se kod pacijenata negativnih na HLA-B*1502 alel i bilo kog porekla može javiti SJS/TEN. Slično tome, kod mnogo pacijenata pozitivnih na HLA-A*3101 alel i lečenih karbamazepinom neće se pojaviti SJS, TEN, DRESS, AGEP ili makulopapularni osip, a kod pacijenata negativnih na HLA-A*3101 alel bilo kod porekla se mogu javiti ove teške reakcije na koži. Nije ispitivana uloga drugih mogućih faktora u razvoju, i morbiditetu ovih teških reakcija na koži, kao što su doza antiepileptika, komplijansa, istovremena primena drugih lekova, pridružene bolesti, i nivo praćenja promena na koži.

Ostale dermatološke reakcije

Mogu se javiti i blage reakcije na koži, npr. izolovani makularni ili makulopapularni egzantem koje obično nisu opasne, prolazne su i obično se povlače u roku od nekoliko dana ili nedelja, bilo tokom trajanja terapije ili prilikom smanjenja doze. Ipak, s obzirom da može biti teško razlikovati rane znake težih oblika reakcija na koži od blagih prolaznih reakcija, pacijent treba da bude pod strogim nadzorom, uzimajući u obzir trenutnu obustavu primene leka ukoliko dođe do pogoršanja reakcije sa nastavkom terapije.

Uočeno je da je prisustvo HLA-A*3101 alela povezano sa manje teškim neželjenim reakcijama na koži nakon primene karbamazepina i može biti prediktor rizika od ovih reakcija nakon primene karbamazepina, kao što su antikonvulzivni sindrom preosetljivosti ili manje ozbiljan osip (makulopapularne erupcije). Međutim, nije uočeno da prisustvo HLA-B*1502 alela može predvideti rizik od pojave gore navedenih reakcija na koži.

Preosetljivost (hipersenzitivnost)

Bilo je slučajeva reakcija preosetljivosti (tip I) u vezi za karbamazepinom, uključujući osip, svrab, urtikariju, angioedem i anafilaktičke reakcije. Ukoliko pacijent razvije ove reakcije nakon terapije karbamazepinom, potrebno je prekinuti terapiju karbamazepinom i uvesti alternativnu terapiju.

Karbamazepin može prouzrokovati reakcije preosetljivosti, uključujući DRESS sindrom, odloženi poremećaj preosetljivosti više organa koji je praćen povišenom telesnom temperaturom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepato-splenomegalijom, izmenjenim vrednostima testova funkcije jetre i sindromom nestanka žučnih kanala (uključujući oštećenje i nestanak intrahepatičkih žučnih puteva), koji se mogu pojaviti u različitim kombinacijama. Mogu biti zahvaćeni i drugi organi (npr. pluća, bubrezi, pankreas, miokard, kolon) (videti odeljak 4.8).

Otkriveno je da je prisustvo HLA-A*3101 alela povezano sa pojavom sindroma preosetljivosti, uključujući makulopapularni osip.

Pacijenti koji su imali reakcije preosetljivosti na karbamazepin treba da budu informisani da oko 25-30% pacijenata može imati reakcije preosetljivosti i na okskarbazepin. Ukrštena reakcija preosetljivosti može nastati i između karbamazepina i aromatičnih antiepileptika (npr. fenitoin, primidon i fenobarbital).

Uopšteno, ukoliko znaci i simptomi ukazuju na pojavu reakcija preosetljivosti, karbamazepin treba odmah povući iz terapije.

Epileptični napadi

Karbamazepin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa mešovitim epileptičnim napadima, koji uključuju apsanse, bilo tipične ili atipične. U ovim slučajevima, karbamazepin može pogoršati epileptične napade. U slučaju pogoršanja napada, treba prekinuti terapiju karbamazepinom.

U slučaju prelaska sa oralne terapije na upotrebu supozitorija moguća je veća učestalost pojave epileptičnih napada.

Nagli prekid terapije karbamazepinom može uzrokovati pojavu epileptičnih napada.

Hepatička funkcija

Pre započinjanja terapije, ali i tokom terapije, potrebno je periodično raditi testove funkcije jetre, posebno kod pacijenata sa oboljenjima jetre u anamnezi i kod starijih pacijenata. U slučaju pogoršanja poremećaja funkcije jetre ili pojave akutnog oboljenja jetre, treba odmah prekinuti terapiju karbamazepinom.

Kod pacijenata na terapiji karbamazepinom može doći do poremećaja vrednosti funkcionalnih testova jetre, naročito vrednosti gama-glutamiltransferaze. Moguć uzrok toga je indukcija hepatičkih enzima. Indukcija enzima takođe može uzrokovati i umereno povećanje vrednosti alkalne fosfataze. Ova povećanja metaboličkog kapaciteta jetre nisu indikacija za prekid terapije karbamazepinom.

Veoma retko se javljaju teški oblici hepatičkih reakcija zbog primene karbamazepina. Ukoliko se uoče znaci i simptomi poremećaja funkcije jetre ili akutnog oboljenja jetre, potrebno ih je odmah ispitati, i obustaviti primenu karbamazepina, dok se čekaju rezultati ispitivanja.

Bubrežna funkcija

Pre početka terapije i periodično tokom terapije, preporučuje se kompletna analiza urina i određivanje vrednosti uree u krvi (engl. BUN - *blood urea nitrogen*).

Hiponatremija

Poznato je da se hiponatremija javlja prilikom primene karbamazepina. Pre započinjanja terapije karbamazepinom, treba izmeriti koncentracije natrijuma u serumu kod pacijenata sa već postojećim oboljenjima bubrega povezanim sa malom koncentracijom natrijuma ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove za smanjenje koncentracije natrijuma (npr. diuretici, lekovi povezani sa neadekvatnim lučenjem ADH). Nakon toga, koncentracije natrijuma u serumu treba meriti nakon približno dve nedelje i potom u mesečnim intervalima u toku prva tri meseca terapije, ili u skladu sa kliničkim potrebama. Ovi

faktori rizika se mogu posebno odnositi na starije pacijente. Ukoliko se javi hiponatremija, smanjenje unosa vode je važna kontramera, ukoliko je klinički indikovana.

Hipotireoidizam

Karbamazepin može da smanji koncentraciju tireoidnih hormona u serumu indukcijom enzima, što zahteva povećanje doze tireoidne supstitucione terapije kod pacijenata sa hipotireoidizmom. Kako bi se prilagodila doza tireoidne supstitucione terapije, predloženo je praćenje funkcije tireoidne žlezde.

Antiholinergička dejstva

Karbamazepin pokazuje blago antiholinergičko dejstvo; pacijente koji imaju povećani intraokularni pritisak i urinarnu retenciju treba pažljivo posmatrati tokom terapije (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijska dejstva

Treba imati na umu da karbamazepin, posebno u velikim dozama, može aktivirati latentnu psihozu, a kod starijih pacijenata izazvati agitaciju ili konfuziju.

Suicidalne ideacije i ponašanje

Suicidalne ideacije i ponašanje su zabeleženi kod pacijenata koji su bili na terapiji antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih placebo kontrolisanih ispitivanja antiepileptičkih lekova takođe pokazuje da postoji malo povećanje rizika od suicidalnih ideacija i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika prilikom primene karbamazepina. Iz tog razloga, potreban je monitoring pacijenata i praćenje pojave znakova i simptoma suicidalnih ideacija/ponašanja i treba razmotriti primenu odgovarajuće terapije. Pacijente (i njihove negovatelje) treba posavetovati, da ukoliko primete znake ili simptome suicidalnih ideacija/ponašanja, da odmah potraže medicinsku pomoć.

Žene u reproduktivnom periodu

Karbamazepin može oštetiti plod ukoliko se primenjuje tokom trudnoće. Prenatalno izlaganje karbamazepinu može povećati rizik od velikih kongenitalnih malformacija i drugih neželjenih poremećaja u razvoju (videti odeljak 4.6).

Karbamazepin ne treba koristiti kod žena u reproduktivnom periodu osim ukoliko je procenjeno da je korist veća od rizika i nema alternativnih terapijskih opcija.

Žene u reproduktivnom periodu treba da su u potpunosti informisane o potencijalnom riziku po fetus ukoliko koriste karbamazepin tokom trajanja trudnoće.

Pre započinjanja terapije karbamazepinom kod žena u reproduktivnom periodu, treba razmotriti utvrđivanje trudnoće.

Žene u reproduktivnom periodu bi trebalo da koriste efektivna kontraceptivna sredstva za vreme trajanja i 2 nedelje nakon završetka terapije. Zbog enzimske reakcije, hormonski kontraceptivi možda neće imati efekta; zbog toga treba razmotriti druge vrste efikasnih kontraceptivnih metoda (videti odeljke 4.5 i 4.6).

Žene u reproduktivnom periodu treba posavetovati da konsultuju lekara ukoliko planiraju trudnoću, radi alternativne terapije, pre začeća i pre prekida korišćenja kontracepcije (videti odeljak 4.6).

Ukoliko je žena u reproduktivnom periodu trudna ili misli da može biti trudna, i koristi karbamazepin, treba da se odmah obrati svom lekaru.

Endokrinološka dejstva

Karbamazepin indukuje hepatičke enzime i može redukovati aktivnost hormona koji ulaze u sastav kombinovanih oralnih kontraceptiva. Ovo se klinički može manifestovati kao tačkasto ili probojno krvarenje. Probojno krvarenje je prijavljeno kod žena koje su istovremeno sa primenom karbamazepina uzimale i hormonske kontraceptive. Karbamazepin može nepovoljno delovati na pouzdanost oralnih kontraceptivnih

lekova, pa treba razmotriti alternativne metode kontracepcije dok je pacijentkinja na terapiji karbamazepinom.

Praćenje koncentracija karbamazepina u plazmi

Iako je korelacija između doziranja i koncentracija karbamazepina u plazmi, kao i između koncentracija u plazmi i kliničke efikasnosti ili podnošljivosti prilično slaba, praćenje koncentracija u plazmi može biti korisno u sledećim stanjima: dramatično povećanje frekvencije epileptičnih napada; tokom trudnoće; tokom terapije kod dece ili adolescenata; kod sumnje na poremećaje resorpcije; verifikacije komplijanse pacijenta; kod sumnje na toksičnost pri primeni više od jednog leka (videti odeljak 4.5).

Smanjivanje doze i prekid terapije

Nagli prekid terapije karbamazepinom može izazvati epileptične napade, te stoga obustavljanje terapije karbamazepinom mora biti postepeno tokom perioda od 6 meseci. U slučaju da se terapija karbamazepinom mora naglo prekinuti kod pacijenta sa epilepsijom, prelazak na novi antiepileptik, ukoliko je potreban, treba sprovesti uz istovremenu primenu odgovarajućeg leka.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva pojave konvulzija i/ili respiratorne depresije kod novorođenčadi čije su majke uzimale karbamazepin i druge antikonvulzivne lekove. U nekoliko slučajeva je kod novorođenčadi primećena pojava povraćanja, dijareje i/ili poremećaja prilikom hranjenja, što je bilo povezano sa primenom karbamazepina kod majki. Ovakve reakcije mogu predstavljati simptome apstinencijskog sindroma kod novorođenčadi.

Interakcije

Istovremena primena inhibitora CYP3A4 ili inhibitora epoksi-hidrolaze sa karbamazepinom može prouzrokovati neželjene reakcije (povećanje koncentracije karbamazepina ili karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi). Dozu karbamazepina treba prilagoditi i/ili pratiti koncentracije u plazmi.

Istovremena primena CYP3A4 induktora sa karbamazepinom može smanjiti koncentracije karbamazepina u plazmi i njegovo terapijsko dejstvo, dok prekid primene CYP3A4 induktora može povećati koncentraciju karbamazepina u plazmi. Dozu karbamazepina bi trebalo prilagoditi.

S obzirom na to da je karbamazepin potentan induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema faze I i II u jetri, karbamazepin može doprineti smanjenju koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se uglavnom metabolišu preko CYP3A4, indukcijom njihovog metabolizma (videti odeljak 4.5.).

Pacijentkinje u reproduktivnom periodu treba upozoriti da istovremena upotreba karbamazepina sa hormonskim kontraceptivima može ovu vrstu kontracepcije učiniti neefektivnom (videti odeljke 4.5 i 4.6). Preporučuje se upotreba alternativnih nehormonskih oblika kontracepcije tokom primene karbamazepina.

Padovi

Terapija karbamazepinom je bila povezana sa ataksijom, vrtoglavicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom koja može dovesti do padova i posledično frakture ili drugih povreda. Kod pacijenata sa bolestima, stanjima ili lekovima koji mogu pogoršati ova dejstva, kompletnu procenu rizika od padova treba ponovo razmotriti kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mol natrijuma (23 mg) po tableti i može se reći da je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Citohrom P4503A4 (CYP3A4) je glavni enzim koji učestvuje u metabolizmu karbamazepina, nakon čega nastaje aktivni metabolit karbamazepin-10,11 epoksid. Istovremena primena inhibitora enzima CYP3A4 može dovesti do povećanja koncentracije karbamazepina u plazmi, što može uzrokovati pojavu neželjenih reakcija. Istovremena primena induktora enzima CYP3A4 može ubrzati metabolizam karbamazepina, što može dovesti do potencijalnog smanjenja koncentracije karbamazepina u serumu i smanjenog terapijskog dejstva.

Slično tome, prekid terapije induktorom CYP3A4 može smanjiti stepen metabolizma karbamazepina, što vodi povećanju koncentracija karbamazepina u plazmi.

Karbamazepin je snažan induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema jetre faze I i faze II, te stoga može smanjiti koncentraciju u plazmi drugih istovremeno primenjenih lekova kojima je glavni put metabolizma preko CYP3A4, indukcijom njihovog metabolizma.

Humana mikrozomalna epoksid hidrolaza je enzim odgovoran za formiranje 10,11-transdiol derivata iz karbamazepin-10,11 epoksida. Istovremena primena inhibitora humane mikrozomalne epoksid hidrolaze može dovesti do povećanja koncentracije karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi.

Interakcije koje za posledicu imaju kontraindikaciju:

Primena karbamazepina je kontraindikovana u kombinaciji sa inhibitorima monoamino-oksidge (MAO); terapiju inhibitorima MAO treba obustaviti najmanje 2 nedelje pre primene karbamazepina, ili duže ukoliko to kliničko stanje dozvoljava (videti odeljak 4.3).

Lekovi koji mogu povećati koncentracije karbamazepina u plazmi:

S obzirom na to da povećane koncentracije karbamazepina u plazmi mogu dovesti do pojave neželjenih reakcija (npr. vrtoglavica, pospanost, ataksija, diplopija), doze karbamazepina treba prilagoditi i/ili pratiti njegovu koncentraciju u plazmi, ukoliko se primenjuje istovremeno sa nekim od sledećih lekova:

Analgetici, antiinflamatorni lekovi: dekstropoksifen, ibuprofen;

Androgeni: danazol;

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

Antidepresivi: desipramin (moguća interakcija), fluoksetin, fluvoksamin, nefazodon, paroksetin, trazodon, viloksazin;

Antiepileptici: stiripentol, vigabatrin;

Antimikotici: azoli (npr. itakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Pacijentima koji su na terapiji vorikonazolom ili itakonazolom, mogu se preporučiti alternativni antikonvulzivi;

Antihistaminici: loratadin, terfenadin;

Antipsihotici: olanzapin;

Antituberkulozni lekovi: izoniazid;

Antivrotici: inhibitori proteaze za terapiju HIV-a (npr. ritonavir);

Inhibitori karbonske anhidraze: acetazolamid;

Kardiovaskularni lekovi: diltiazem, verapamil;

Gastrointestinalni lekovi: cimetidin (moguća interakcija), omeprazol;

Mišićni relaksansi: oksibutinin, dantrolen;

Inhibitori agregacije trombocita: tiklopidin;

Ostale interakcije: sok od grejfruta, nikotinamid (samo u velikim dozama).

Lekovi koji mogu povećati koncentracije aktivnog metabolita karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi:

S obzirom na to da povećane koncentracije karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi mogu dovesti do pojave neželjenih reakcija (npr. vrtoglavica, pospanost, ataksija, diplopija), doze karbamazepina treba prilagoditi i/ili pratiti njegovu koncentraciju u plazmi, ukoliko se primenjuje istovremeno sa sledećim lekovima:

Loksapin, kvetiapin, primidon, progabid, valproinska kiselina, valnoksamid, valpromid i brivaracetam.

Lekovi koji mogu smanjiti koncentracije karbamazepina u plazmi:

Potrebno je prilagođavanje doze ukoliko se karbamazepin primenjuje istovremeno sa sledećim lekovima:

Antiepileptici: felbamat, metsuksimid, okskarbazepin, fenobarbital, fensuksimid, fenitoin (da bi se izbegla intoksikacija fenitoinom i subterapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se prilagođavanje koncentracije fenitoina u plazmi na 13 mikrograma/mL pre uključivanja karbamazepina u terapiju) i fosfenitoin, primidon i iako su podaci delimično kontradiktorni, moguće klonazepam;

Antineoplastici: cisplatin ili doksorubicin;

Antimalarici: meflokin, može da antagonizuje antikonvulzivno dejstvo karbamazepina;

Antituberkulotici: rifampicin;

Bronhodilatatori ili antiastmatici: teofilin, aminofilin;

Dermatološki lekovi: prijavljeno je da izotretinoin menja bioraspoloživost i/ili klirens karbamazepina i karbamazepin-10,11 epoksida. Potrebno je pratiti koncentraciju karbamazepina;

Ostale interakcije: biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*).

Uticaj karbamazepina na koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova:

Koncentracije karbamazepina u plazmi ili punoj krvi mogu biti smanjene prilikom istovremene primene preparata koji sadrže kantarion. To se dešava jer kantarion indukuje enzime preko kojih se metaboliše karbamazepin. Iz tog razloga ne treba istovremeno uzimati karbamazepin i preparate koji sadrže kantarion. Indukcija enzima može trajati najmanje dve nedelje nakon prestanka primene preparata sa kantarionom. Ukoliko pacijent već uzima preparat koji sadrži kantarion, treba proveriti koncentraciju karbamazepina u krvi i prekinuti primenu preparata sa kantarionom. Nakon prekida primene preparata sa kantarionom, moguće je povećanje koncentracije karbamazepina. Može biti potrebno prilagođavanje doze karbamazepina.

Karbamazepin može smanjiti koncentraciju u plazmi, umanjiti ili čak poništiti dejstvo pojedinih lekova. U skladu sa kliničkim odgovorom može biti potrebno prilagođavanje doze sledećih lekova:

Analgetici, antiinflamatorni lekovi: buprenorfin, metadon, paracetamol (dugotrajna primena karbamazepina i paracetamola (acetaminofena) može biti povezana sa hepatotoksičnošću), fenazon (antipirin), tramadol;

Antibiotici: doksiciklin, rifabutin;

Antikoagulansi: oralni antikoagulansi (npr. varfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban);

Antidepresivi: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, triciklični antidepresivi (npr. imipramin, aminotriptilin, nortriptilin, klomipramin);

Antiemetici: aprepitant;

Antiepileptici: klobazam, klonazepam, etosuksimid, felbamat, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproinska kiselina, zonisamid. Da bi se izbegla intoksikacija fenitoinom i subterapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se prilagođavanje koncentracije fenitoina u plazmi na 13 mikrograma/mL pre uključivanja karbamazepina u terapiju. Retko su prijavljeni slučajevi povećanih koncentracija mefenitoina u plazmi.

Antimikotici: itraconazol, vorikonazol. Pacijentima koji su na terapiji vorikonazolom ili itraconazolom, mogu se preporučiti alternativni antikonvulzivi.

Anthelmintici: prazikvantel, albendazol;

Antineoplastici: imatinib, ciklofosamid, lapatinib, temsirolimus;

Antipsihotici: klopazin, haloperidol i bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon;

Antivirolici: inhibitori proteaze za terapiju infekcije izazvane HIV-om (npr. indinavir, ritonavir, sakvinavir);

Anksiolitici: alprazolam, midazolam;

Bronhodilatatori ili antiastmatici: teofilin;

Kontraceptivi: hormonski kontraceptivi (razmotriti primenu drugih kontraceptivnih metoda);

Kardiovaskularni lekovi: digoksin, blokatori kalcijumskih kanala (iz grupe dihidropiridina) npr. felodipin, zatim simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin;

Kortikosteroidi: kortikosteroidi (npr. prednizolon, deksametazon);

Lekovi za terapiju erektilne disfunkcije: tadalafil;

Imunosupresivi: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus;

Lekovi za terapiju poremećaja tireoidne žlezde: levotiroksin;

Ostale interakcije lekova: lekovi koji sadrže estrogene i/ili progesterone (gestrinon, tibolon, toremifen).

Zapaženo je da koncentracije fenitoina u plazmi mogu biti i povećane i smanjene u prisustvu karbamazepina, a u retkim slučajevima je prijavljena povećana koncentracija mefenitoina u plazmi.

Kombinacije koje zahtevaju posebnu pažnju:

Istovremena primena karbamazepina i paracetamola može dovesti do smanjenja biološke raspoloživosti paracetamola/acetaminofena.

Istovremena primena karbamazepina i levetiracetama može povećati toksičnost indukovanu karbamazepinom.

Istovremena primena karbamazepina i izoniazida povećava hepatotoksičnost indukovanu izoniazidom.

Kombinovana primena karbamazepina i litijuma ili metoklopramida, sa jedne strane, i karbamazepina i neuroleptika (haloperidol, tioridazin) sa druge strane, može dovesti do neuroloških neželjenih reakcija (sa poslednje navedenom kombinacijom čak i pri terapijskim koncentracijama u plazmi).

Istovremena primena karbamazepina i nekih diuretika (hidrohloriazid, furosemid) može dovesti do simptomatske hiponatremije.

Karbamazepin može antagonizovati dejstvo nedepolarizujućih mišićnih relaksansa (npr. pankuronijum). Iz tog razloga njihovu dozu treba povećati, a pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave neočekivano brzog oporavka od neuromuskularne blokade.

Karbamazepin, kao i drugi psihoaktivni lekovi, može smanjiti toleranciju na alkohol. Iz tog razloga se pacijentu savetuje apstinencija od konzumiranja alkohola.

Istovremena primena karbamazepina sa direktno delujućim oralnim antikoagulansima (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban) može dovesti do smanjenja koncentracije direktno delujućih oralnih antikoagulanasa u plazmi, što doprinosi riziku od nastanka tromboze. S tim u vezi, ako je istovremena primena neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje znakova i simptoma tromboze.

Interferencija sa serološkim testovima

Usled interferencija, karbamazepin može uzrokovati lažno pozitivne rezultate koncentracije perfenazina u HPLC analizama.

Karbamazepin i 10,11-epoksid metabolit mogu dovesti do lažno pozitivnih rezultata koncentracija tricikličnih antidepresiva, određivanih fluorescentno polarizovanom imunološkom metodom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik vezan za antiepileptike

Lekar specijalista treba da posavetuje sve žene u reproduktivnom periodu koje uzimaju antiepileptičnu terapiju o potencijalnim rizicima po fetus izazvanim i epileptičnim napadima i antiepileptičnom terapijom, a naročito žene koje planiraju trudnoću ili su trudne. Kod trudnica sa terapijom epilepsije, treba izbegavati iznenadni prekid terapije antiepileptičnim lekovima jer to može dovesti do napada koji mogu imati ozbiljne posledice za ženu i nerođeno dete.

Kad god je moguće, propisati monoterapiju za lečenje epilepsije u trudnoći, zato što terapija sa više antiepileptičnih lekova može da bude povezana sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapija, u zavisnosti od korišćenog antiepileptika.

Rizik vezan za karbamazepin

Karbamazepin prolazi kroz placentu kod ljudi. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od kongenitalnih malformacija i drugih neželjenih razvojnih poremećaja. Kod ljudi, izloženost karbamazepinu za vreme trudnoće je povezana sa učestalim malformacijama 2 do 3 puta više nego u ostatku populacije, sa frekvencom od 2-3%. U potomstvu žena koje su koristile karbamazepin za vreme trudnoće, prijavljene su malformacije kao što su: defekt neuralne tube (spina bifida), kraniofacijalni defekti kao što je rascep usne i nepca, kardiovaskularni poremećaji, hipospadije, hipoplazija prstiju, i druge anomalije na različitim sistemima organa. Preporučeno je specijalističko praćenje ovih promena, odnosno prenatalni skrining. Prijavljeni su poremećaji u neuralnom razvoju kod dece čije su majke za vreme trudnoće za lečenje koristile samo karbamazepin ili u kombinaciji sa drugim antiepilepticima. Studije koje se odnose na poremećaje u neuralnom razvoju su kontradiktorne i rizik od njihovog nastanka za vreme trudnoće pri korišćenju karbamazepina ne može biti isključen.

Karbamazepin ne treba koristiti tokom trudnoće osim ukoliko je procenjeno da je korist veća od rizika nakon pažljivog razmatranja alternativnih terapijskih opcija. Žena treba u potpunosti da bude informisana i da razume rizike vezane za korišćenje karbamazepina tokom trudnoće.

Ima dokaza da rizik od malformacija zbog karbamazepina može biti dozno-zavisan. Ukoliko nakon pažljive procene rizika i koristi, nema prikladne alternativne terapije, i lečenje karbamazepinom se nastavlja, potrebno je koristiti monoterapiju karbamazepinom kao i najmanju efektivnu dozu. Koncentraciju u plazmi treba održati na donjem delu terapijskog opsega od 4 do 12 mikrograma/mL, ukoliko je postignuta kontrola epileptičnih napada.

Prijavljeno je da neki antiepileptici, kao što je karbamazepin, smanjuju nivo folata u serumu. Ova deficijencija može doprineti povećanju incidence pojave urođenih anomalija potomstva kod majki koje se leče od epilepsije. Preporučuje se dodatno unošenje folne kiseline pre i tokom trudnoće.

Da bi se sprečili poremećaji krvarenja kod novorođenčeta, preporučuje se davanje vitamina K₁ majci tokom poslednjih nedelja trudnoće kao i novorođenčetu. Ukoliko žena planira da zatrudni, potrebno je prilagoditi terapiju pre začeća i pre prekida korišćenja kontracepcije. Ukoliko žena zatrudni za vreme lečenja karbamazepinom, treba da se obrati lekaru specijalisti radi razmatranja alternativnih terapijskih opcija.

Žene u reproduktivnom periodu

Karbamazepin ne treba koristiti kod žena u reproduktivnom periodu osim ukoliko je procenjeno da je korist veća od rizika i nema alternativnih terapijskih opcija. Žene u reproduktivnom periodu treba da su u potpunosti informisane o potencijalnom riziku po fetus ukoliko koriste karbamazepin tokom trajanja trudnoće. Pre započinjanja terapije karbamazepinom kod žena u reproduktivnom periodu, treba razmotriti utvrđivanje trudnoće.

Žene u reproduktivnom periodu bi trebalo da koriste efektivna kontraceptivna sredstva za vreme trajanja i 2 nedelje nakon završetka terapije. Zbog enzimske reakcije, hormonski kontraceptivi možda neće imati efekta; zbog toga treba razmotriti druge vrste efikasnih kontraceptivnih metoda (videti odeljak 4.5).

Potrebno je koristiti bar jednu efektivnu metodu kontracepcije (kao što su intra-uterina sredstva) ili dva komplementarna sredstva, uključujući barijerne metode. Svakom pacijentu treba pristupiti individualno i s obzirom na okolnosti, odabrati kontraceptivna sredstva.

Novorođenčad

Da bi se sprečili poremećaji krvarenja kod novorođenčeta, preporučuje se davanje vitamina K₁ majci tokom poslednjih nedelja trudnoće, kao i novorođenčetu.

Zabeleženo je nekoliko slučajeva pojave epileptičnih napada kod novorođenčeta i/ili respiratorne depresije povezane sa istovremenom primenom karbamazepina i drugih antikonvulzivnih lekova kod majke. Takođe je prijavljeno nekoliko slučajeva povraćanja, dijareje i/ili smanjenog unosa hrane povezanog sa primenom karbamazepina kod majki. Ove reakcije mogu predstavljati neonatalni apstinencijalni sindrom.

Dojenje

Iako se karbamazepin izlučuje u majčino mleko u koncentracijama od oko 25-60% koncentracije u plazmi, veruje se da ovo ne predstavlja značajan rizik po odojče, koje će najverovatnije primiti najviše 10% od odgovarajuće terapijske doze karbamazepina koja se daje novorođenčetu sa epilepsijom. Kao i pri primeni bilo kod leka, treba proceniti prednosti dojenja nasuprot mogućnosti javljanja kasnijih neželjenih dejstava kod odojčeta. Majke koje uzimaju karbamazepin mogu dojiti, ukoliko je obezbeđeno praćenje odojčeta zbog mogućih neželjenih reakcija (na primer izrazita pospanost, alergijske reakcije na koži). Prijavljeni su slučajevi holestatskog hepatitisa kod novorođenčeta izloženog karbamazepinu u toku prenatalnog perioda ili tokom perioda dojenja. Iz tog razloga, odojčad majki koje su na terapiji karbamazepinom treba pažljivo pratiti zbog eventualne pojave hepatobilijarnih neželjenih dejstava.

Plodnost

Postoje veoma retki slučajevi poremećaja fertiliteta muškaraca i/ili poremećaja spermatogeneze.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Karbapin ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije ovim lekom nije dozvoljeno upravljanje motornim vozilima ni rad sa mašinama. Sposobnost pacijenta da reaguje može biti narušena samim oboljenjem što rezultira pojavom epileptičnih napada i neželjenim reakcijama poput vrtoglavice, pospanosti, ataksije, diplopije, poremećajem akomodacije ili zamućenja vida, koji su prijavljeni prilikom primene karbamazepina, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Pojedina neželjena dejstva su veoma česta ili česta, posebno na početku terapije karbamazepinom, ukoliko je početna doza velika ili ukoliko se leče stariji pacijenti, npr. neželjene reakcije centralnog nervnog sistema (vrtoglavica, glavobolja, ataksija, pospanost, umor, diplopija), gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje) i alergijske reakcije na koži.

Dozno zavisne neželjene reakcije se obično povlače u roku od par dana, bilo spontano ili nakon prolaznog smanjenja doze. Pojava neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema može biti znak relativnog predoziranja ili značajnih fluktuacija koncentracija u plazmi. U ovim slučajevima se savetuje praćenje koncentracija leka u plazmi i deljenje dnevne doze u više manjih doza (npr. 3-4 doze).

Prijavljeni su slučajevi smanjene mineralne gustine kostiju, osteopenije, osteoporoze i fraktura kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom. Mehanizam kojim karbamazepin utiče na metabolizam kosti nije utvrđen.

Tabelarni prikaz sažetka neželjenih reakcija na lek prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i iz spontanijh prijava

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima (Tabela 1) su prikazane prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su navedene prema učestalosti, sa najčešće prijavljivanim na početku. U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Pored toga, kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju se zasniva na sledećoj konvenciji (CIOMS III): veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1.

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
veoma često	leukopenija
često	trombocitopenija, eozinofilija
retko	leukocitoza, limfadenopatija
veoma retko	agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, izolovana aplazija crvene krvne loze (engl. PRCA - <i>pure red cell aplasia</i>), anemija, megaloblastna anemija, retikulocitoza, hemolitička anemija
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
nepoznato	padovi (povezani sa terapijom karbamazepinom indukovanom ataksijom, vrtoglavicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom)
Poremećaji imunskog sistema	
retko	odloženi poremećaj preosetljivosti više organa (nalik serumskoj bolesti) sa povišenom telesnom temperaturom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolimfomom, artralgiom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom i poremećajem vrednosti funkcionalnih testova jetre, sindromom nestajanja žučnih kanala (oštećenje i nestanak intrahepatičkih žučnih puteva), koji se javljaju u različitim kombinacijama.

	Takođe, mogu biti zahvaćeni i ostali organi (npr. pluća, bubrezi, pankreas, miokard, kolon). U slučaju pojave ovakvih reakcija preosetljivosti odmah prekinuti terapiju karbamazepinom.
veoma retko	anafilaktička reakcija, angioedem, hipogamaglobulinemija
Endokrini poremećaji	
često	edem, retencija tečnosti, povećanje telesne mase, hiponatremija i smanjenje osmolariteta krvi zbog dejstva sličnom antidiuretskom hormonu (ADH) što, u retkim slučajevima, dovodi do pojave intoksikacije vodom praćene letargijom, povraćanjem, glavoboljom, stanjem konfuzije, neurološkim poremećajima
veoma retko	galaktoreja, ginekomastija
Poremećaj metabolizma i ishrane	
retko	deficijencija folata, smanjenje apetita
veoma retko	akutna porfirija (akutna intermitentna porfirija i porfirija <i>variegata</i>), neakutna porfirija (<i>cutanea tarda</i>)
Psihijatrijski poremećaji	
retko	halucinacije (vizuelne ili slušne), depresija, agresija, agitacija, nemir, stanje konfuzije
veoma retko	aktivacija psihoza
Poremećaji nervnog sistema	
veoma često	ataksija, vrtoglavica, somnolencija
često	diplopija, glavobolja
povremeno	abnormalni nevoljni pokreti (npr. tremor, asteriks, distonija, tikovi); nistagmus
retko	diskinezija, okulomotorne smetnje, poremećaj govora (npr. dizartrija, nerazgovetan govor), horeoatetoza, periferna neuropatija, parestezije i pareza
veoma retko	neuroleptički maligni sindrom, aseptični meningitis sa mioklonusom i perifernom eozinofilijom, disgeuzija
Poremećaji oka	
često	poremećaji akomodacije (npr. zamućenje vida)
veoma retko	zamućenost očnog sočiva, konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	
veoma retko	poremećaj sluha, npr. tinitus, hiperakuzija, hipoakuzija, poremećaj percepcije tonova
Kardiološki poremećaji	
retko	poremećaji sprovođenja u srcu
veoma retko	aritmija, atrioventrikularni blok sa sinkopom, bradikardija, kongestivna srčana insuficijencija, pogoršanje koronarne arterijske bolesti
Vaskularni poremećaji	
retko	hipertenzija ili hipotenzija
veoma retko	cirkulatorni kolaps, embolija (npr. plućna embolija), tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
veoma retko	hipersenzitivnost pluća što se manifestuje povišenom telesnom temperaturom, dispnejom, pneumonitisom ili pneumonijom
Gastrointestinalni poremećaji	
veoma često	mučnina, povraćanje
često	suvoća usta, prilikom upotrebe karbamazepina u obliku supozitorija može se javiti iritacija rektuma
povremeno	dijareja, konstipacija

retko	bol u abdomenu
veoma retko	pankreatitis, glositis, stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
retko	holestatski hepatitis, parenhimalni (hepatocelularni) ili hepatitis mešovitog tipa, sindrom oštećenja i nestajanja žučnih kanala, žutica
veoma retko	insuficijencija jetre, granulomatozni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
veoma često	urtikarija koja može biti u veoma teškom obliku, alergijski dermatitis
povremeno	eksfolijativni dermatitis
retko	sistemski eritemski lupus, pruritus
veoma retko	teške reakcije na koži, npr. <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN) (videti odeljak 4.4), reakcija fotosenzitivnosti, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , promene u pigmentaciji kože, purpura, akne, hiperhidroza, alopecija, hirsutizam
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
retko	slabost mišića
veoma retko	poremećaj metabolizma kostiju (smanjena koncentracija kalcijuma u plazmi i 25-hidroksi-holekalciferola u krvi) što dovodi do osteomalacije/osteoporoze, artralgiya, mijalgije, spazma mišića
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
veoma retko	tubulointersticijalni nefritis, insuficijencija bubrega, oštećenje funkcije bubrega (npr. albuminurija, hematurija, oligurija, povećana koncentracija uree u krvi (BUN)/azotemija), učestalo mokrenje, retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
veoma retko	seksualna disfunkcija/erektilna disfunkcija, poremećaj spermatogeneze (sa smanjenim brojem i/ili pokretljivošću spermatozoida)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
veoma često	umor
Ispitivanja	
veoma često	povećanje vrednosti gama-glutamyltransferaze (zbog indukcije hepatičkih enzima), obično bez kliničkog značaja
Često	povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi
povremeno	povećanje vrednosti transaminaza, povišen intraokularni pritisak, povećanje vrednosti holesterola u krvi, povećanje vrednosti HDL-holesterola, povećanje vrednosti triglicerida u krvi
veoma retko	poremećaj vrednosti funkcionalnih testova tireoidne žlezde: smanjenje vrednosti L-tiroksin (slobodan tiroksin, tiroksin, trijodtironin) i povećanje vrednosti TSH, obično bez kliničkih manifestacija, povećanje vrednosti prolaktina

*U pojedinim azijskim zemljama je prijavljen i kao retko neželjeno dejstvo. Videti takođe odeljak 4.4.

Dodatne neželjene reakcije na lek zabeležene u spontanijim prijavama (nepoznata učestalost)

Sledeće neželjene reakcije na lek su izvedene iz postmarketinškog iskustva tokom primene karbamazepina, iz spontanijih prijava i na osnovu slučajeva iz literature. S obzirom da su ove reakcije zabeležene dobrovoljnim prijavljivanjem od strane populacije nepoznate veličine, nije moguće precizno odrediti njihovu učestalost, pa je ona stoga okarakterisana kao nepoznata. Neželjene reakcije na lek su navedene u skladu sa sistemima organa klasifikovanim prema MedDRA. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Reaktivacija humanog herpes virusa 6

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Insuficijencija koštane srži

Poremećaji imunskog sistema

Sindrom egzantema izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Poremećaj metabolizma i ishrane

Hiperamonemija

Poremećaji nervnog sistema

Sedacija, poremećaj pamćenja

Gastrointestinalni poremećaji

Kolitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Frakture

Ispitivanja

Smanjena gustina kostiju

Sve je više dokaza o povezanosti genetskih markera sa pojavom neželjenih reakcija na koži, kao što su SJS, TEN, DRESS, AGEP i makulopapularni osip. Kod Japanaca i pacijenata evropskog porekla, za ove reakcije se navodi da su povezane sa uzimanjem karbamazepina u prisustvu HLA-A*3101 alela. Drugi marker, HLA-B*1502 je pokazao snažnu povezanost sa pojavom SJS i TEN kod Han Kineza, Tajlandana i drugih pacijenata azijskog porekla (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje**Znaci i simptomi**

Prisutni znaci i simptomi predoziranja koji se javljaju obično zahvataju centralni nervni sistem, kardiovaskularni, respiratorni sistem i neželjene reakcije su pomenute u odeljku 4.8.

Centralni nervni sistem

Depresija CNS-a, dezorijentacija, smanjen nivo svesti, somnolencija, agitacija, halucinacije, koma, zamućen vid, nerazgovetan govor, dizetrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, u početku hiperrefleksija, a kasnije hiporefleksija, konvulzije, psihomotorni poremećaji, mioklonus, hipotermija, midrijaza.

Respiratorni sistem

Respiratorna depresija, plućni edem.

Kardiovaskularni sistem

Tahikardija, promene u krvnom pritisku (hipotenzija i povremeno hipertenzija), srčana aritmija, poremećaji sprovođenja sa proširenim QRS kompleksom; sinkopa udružena sa srčanim zastojem.

Gastrointestinalni sistem

Povraćanje, odloženo pražnjenje želuca, smanjen motilitet creva.

Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Bilo je prijavljenih slučajeva rabdomiolize povezane sa toksičnošću karbamazepina.

Bubrežna funkcija

Retencija urina, oligurija ili anurija; zadržavanje tečnosti, intoksikacija vodom kao posledica dejstva karbamazepina nalik dejstvu antidiuretskog hormona.

Laboratorijske analize

Hiponatremija, moguća metabolička acidoza, moguća hiperglikemija, povećanje vrednosti mišićne kreatinin fosfokinaze.

Terapija

Nema specifičnog antidota.

Odgovarajuće mere zavise od kliničkog stanja pacijenta. Može biti potrebna i hospitalizacija. Određivanje koncentracija u plazmi da bi se potvrdilo trovanje karbamazepinom i utvrdio stepen predoziranja. Pražnjenje želucačnog sadržaja, lavaža želuca, i primena medicinskog uglja. Kašnjenje u pražnjenju želucačnog sadržaja može dovesti do odložene resorpcije, što dovodi do relapsa tokom oporavka od intoksikacije. Potrebno je primeniti pomoćne terapijske mere u jedinici za intenzivnu negu, sa kardiološkim monitoringom i pažljivom korekcijom disbalansa elektrolita.

Posebne preporuke

Preporučuje se hemoperfuzija aktivnim ugljem. Hemodijaliza je efektivan modalitet terapije kod predoziranja karbamazepinom.

Ne treba prevideti ni moguću ponovnu pojavu i pogoršanje simptoma drugog i trećeg dana nakon predoziranja, zbog odložene resorpcije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici, derivati karboksamida

ATC šifra: N03AF01

Kao antiepileptik, njegov spektar dejstva obuhvata: parcijalne napade (jednostavni i kompleksni) sa ili bez sekundarne generalizacije; generalizovane tonično-klonične napade, kao i kombinacije ovih tipova napada.

Mehanizam dejstva karbamazepina, aktivne supstance leka Karbapin, je samo delimično razjašnjen. Karbamazepin stabilizuje hiperekscitiranu membranu nervnih ćelija, inhibira ponavljana pražnjenja neurona i redukuje sinaptičku propagaciju ekscitatornih impulsa. Moguće je da sprečavanje ponavljanih okidanja natrijum zavisnih akcionih potencijala u depolarizovanim neuronima preko funkcionalno i voltažno zavisne blokade natrijumskih kanala može biti glavni mehanizam dejstva ovog leka.

Dok smanjeno oslobađanje glutamata i stabilizacija neuronskih membrana mogu biti odgovorni za antiepileptičko dejstvo, depresorno dejstvo na obrt dopamina i noradrenalina može biti odgovorno za antimanična svojstva karbamazepina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Karbamazepin se skoro kompletno resorbuje, ali iz tableta relativno sporo. Kod konvencionalnih tableta prosečne maksimalne koncentracije nepromenjenog leka u plazmi se postižu u roku od 12 sati nakon oralne primene pojedinačne doze; kod oralne suspenzije nakon 2 sata. U pogledu količine aktivne supstance koja je resorbovana, nema klinički značajne razlike između oralnih farmaceutskih oblika. Nakon pojedinačne oralne doze od 400 mg karbamazepina (u obliku tableta), prosečne maksimalne koncentracije nepromenjenog leka u plazmi su približno 4,5 mikrograma/mL.

Bioraspoloživost karbamazepina u obliku različitih oralnih oblika je bila između 85-100%.

U zavisnosti od farmaceutskog oblika, bioraspoloživost karbamazepina može varirati; da bi se izbegao rizik od smanjenog dejstva ili pojave epileptičnih napada ili izrazitih neželjenih dejstava, potrebno je izbegavati promenu formulacije.

Uzimanje hrane nema značajan uticaj na stepen i brzinu resorpcije, bez obzira na farmaceutski oblik karbamazepina.

Koncentracije karbamazepina u stanju ravnoteže u plazmi se postižu za oko 1 - 2 nedelje, u zavisnosti od individualne autoindukcije karbamazepina i heteroindukcije od strane drugih lekova koji indukuju enzime, kao i od stanja pacijenta pre početka terapije, primenjenih doza i trajanja terapije.

Koncentracije karbamazepina u stanju ravnoteže u plazmi koje se smatraju da su u terapijskom opsegu značajno variraju interindividualno: kod većine pacijenata je prijavljen opseg između 4 - 12 mikrograma/mL, što odgovara 17 - 50 mikromola/L. Koncentracija karbamazepin-10,11 epoksida (farmakološki aktivan metabolit): oko 30% vrednosti karbamazepina.

Distribucija

Karbamazepin se 70-80% vezuje za proteine u serumu. Koncentracija nepromenjene supstance u cerebrospinalnoj tečnosti i salivi predstavlja udeo leka koji nije vezan za proteine plazme (20-30%). Koncentracije u majčinom mleku su jednake 25-60% od onih postignutih u plazmi.

Karbamazepin prolazi placentarnu barijeru. Pod pretpostavkom da se kompletno resorbuje, prividni volumen distribucije varira od 0,8 do 1,9 L/kg.

Biotransformacija/Metabolizam

Karbamazepin se metaboliše u jetri, gde je najvažniji epoksidni put biotransformacije kojim nastaje 10,11-transdiol derivat i njegovi glukuronidi kao glavni metaboliti. Citohrom P450 3A4 je identifikovan kao glavni enzim odgovoran za stvaranje karbamazepin 10,11-epoksida iz karbamazepina. Utvrđeno je da je humana mikrozomalna epoksid hidrosilaza 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 vezan za ovaj metabolički put.

Nakon pojedinačne oralne doze karbamazepina, oko 30% se javlja u urinu kao krajnji produkt epoksidnog puta. Drugi važni putevi biotransformacije karbamazepina vode do nastanka različitih monohidroksilovanih jedinjenja, kao i do N-glukuronida karbamazepina kojeg stvara UGT2B7.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije nepromenjenog karbamazepina nakon pojedinačne oralne doze iznosi u proseku oko 36 sati, dok nakon ponovljene primene iznosi samo 16-24 časa (zbog autoindukcije hepatičkog

monooksidaznog sistema), u zavisnosti od dužine primene leka. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lekove koji indukuju enzime jetre (npr. fenitoin, fenobarbital), zabeležena poluvremena eliminacije su bila prosečno 9-10 sati.

Prosečno poluvreme eliminacije 10, 11-epoksid metabolita iz plazme je oko 6 sati nakon primene pojedinačne oralne doze samog epoksida.

Nakon primene pojedinačne oralne doze od 400 mg karbamazepina, 72% se izlučuje urinom i 28% fecesom. U urinu, oko 2% doze je otkriveno u obliku nepromenjenog leka i oko 1% u obliku farmakološki aktivnog 10, 11-epoksid metabolita.

Posebne populacije

Deca

Zbog relativno brze eliminacije, kod dece, u poređenju sa odraslima, može biti potrebna primena većih doza (u mg/kg telesne mase) karbamazepina.

Stariji pacijenti

Nema dokaza o promenjenoj farmakokinetici karbamazepina kod starijih pacijenata, u poređenju sa mlađim odraslim osobama, ali njihov metabolizam može zavisiti od funkcije jetre.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre/bubrega

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Kod uznapredovale bolesti jetre metabolizam karbamazepina može biti oštećen.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Ipak, studije na životinjama nisu bile dovoljne da se potpuno isključi teratogeni efekat karbamazepina.

Karcinogenost

Kod pacova koji su dobijali karbamazepin tokom 2 godine, zabeležena je veća incidenca hepatocelularnih tumora kod ženki i benignih tumora testisa kod mužjaka pacova.

Ipak, nema dokaza da su ovi podaci od bilo kakvog značaja u terapijskoj primeni karbamazepina kod ljudi.

Genotoksičnost

U različitim standardnim testovima ispitivanja mutagenosti na bakterijama i sisarima, karbamazepin nije pokazao na genotoksičnost.

Reproduktivna toksičnost

Kumulativni dokazi iz različitih studija sprovedenih na miševima, pacovima i kunićima, ukazuju da karbamazepin nema ili ima samo mali teratogeni potencijal pri primeni doza relevantnim za ljude. Ipak, studije sprovedene na životinjama nisu dovoljne da bi se isključio teratogeni efekat karbamazepina. U reproduktivnoj studiji sprovedenoj na pacovima, dojena mladunčad su pokazala manje napredovanje u telesnoj masi prilikom primene doza kod majke od 192 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Celuloza, mikrokristalna;

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/PVC) sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 blistera (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb

Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

000454920 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.11.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.