Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/509/teril-cr-400-mg-20-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N03AF01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TERİL® CR 400 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Karbamazepin .....400 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat.....85 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım sağlayan, bölünebilir tablet.

Beyaz, beyazımsı kapsül şeklinde iki tarafı çentikli bir tarafı "T12" yazılı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Epilepsi

Sekonder jeneralizasyon ile veya sekonder jeneralizasyon olmaksızın kompleks veya basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı ile veya bilinç kaybı olmaksızın).

Jeneralize tonik-klonik nöbetler, nöbetlerin karma şekilleri.

TERİL® CR hem monoterapi hem de kombine tedavi için uygundur.

TERİL® CR genellikle absans nöbetlerinde (petit mal) ve miyoklonik nöbetlerde etkin değildir. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

- Akut mani ve bipolar afektif bozuklukları önlemek ve nüks etmesini azaltmak için idame tedavisi.
- Alkolü bırakma (alkol yoksunluk) sendromu.
- İdiyopatik trigeminal nevralji ve multipl skleroza bağlı (tipik veya atipik) trigeminal nevralji. İdiyopatik glossofaringeal nevralji.
- Ağrılı diyabetik nöropati.
- Santral Diabetes insipidus. Nörohormonal kökenli poliüri ve polidipsi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

TERİL® CR tabletler bütün veya reçetede belirtilmiş ise yarım tablet olarak az miktar su ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Etkin maddenin TERİL® CR tabletlerden yavaş, kontrollü salım sağlaması sonucu doz aralığı günde 2 defa olacak şekilde tasarlanmıştır.

Normal tabletten, CR tablet uygulamasına geçildiğinde, klinik çalışmalar bazı hastalarda CR tablet dozunun artırılması gerekebileceğini göstermiştir.

Epilepsi:
Mümkünse, TERİL® CR monoterapi şeklinde uygulanmalıdır.

Tedavi düşük dozla başlatılmalı ve daha sonra optimal etki elde edilene kadar, doz yavaş yavaş artırılmalıdır.

Plazma düzeylerinin tayini, optimum dozun belirlenmesine yardımcı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Antiepileptik tedavi gören hastaya TERIL CR uygulanacağı zaman, bu işlem diğer antiepileptik ilaçla tedavi devam ederken, kademeli olarak yapılmalı veya gerekirse bir önceki ilacın dozu ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Erişkinler:
Tedaviye günde 1-2 kez 100-200 mg ile başlanır. Daha sonra doz optimum cevap alınıncaya kadar yavaş yavaş arttırılmalıdır (genellikle günde 2-3 kez 400 mg). Bazı hastalarda günde 1600 mg veya 2000 mg uygun olabilir.

Trigeminal nevralji:
Günlük 200-400 mg başlangıç dozu, ağrı kayboluncaya kadar azar azar arttırılmalı (genellikle günde 3-4 kez 200 mg), sonra doz mümkün olan en düşük idame dozuna ulaşıncaya kadar, kademeli olarak azaltılmalıdır. Yaşlılarda günde iki kez 100 mg lık bir başlangıç dozu önerilir.

Alkolü bırakma (alkol yoksunluk) sendromu:
Ortalama doz günde 3 kez 200 mg'dır. Ağır durumlarda bu doz ilk birkaç gün içinde artırılabilir (örn. günde 3 kez 400 mg). Alkolü bırakmaya bağlı şiddetli belirtilerin tedavisine başlarken, TERİL® CR sedatif hipnotik ilaçlarla (örn. klometiyazol, klordiazepoksid) kombine verilmelidir. Akut devre atlatıldıktan sonra, tedaviye sadece TERİL® CR ile devam edilebilir.

Santral Diabetes insipidus:
Erişkinler için ortalama doz günde 2-3 kez 200 mg'dır.

Çocuklarda doz, çocuğun yaşı ve vücut ağırlığı ile orantılı olarak azaltılmalıdır.

Ağrılı diyabetik nöropati:
Ortalama doz, günde 2-4 kez 200 mg'dır.

Akut mani ve bipolar afektif bozuklukların idame tedavisi:
Doz aralığı günde 400-1600 mg'dır. Mutad doz, günde 2-3 kez bölünmüş dozlar halinde

400-600 mg şeklinde uygulanır. Akut mani tedavisinde doz mümkün olduğunca kısa sürede artırılmalıdır. Buna karşılık, bipolar bozuklukların idame tedavisinde optimal tolerabiliteyi elde etmek için dozun azar azar artırılması tavsiye edilir.
Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması ile ilgili bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
4 yaşında veya daha küçük çocuklarda başlangıç dozu günde 20 - 60 mg'dır. Günaşırı 20 – 60 mg artırılması önerilir. 4 yaşından büyük çocuklarda, tedaviye günde 100 mg ile başlanabilir, haftada bir 100 mg artırılabilir.

Vücut ağırlığının kg başına günde 10-20 mg olacak şekilde;

0 – 1 yaş : 100 - 200 mg / gün

1 – 5 yaş : 200 - 400 mg / gün

6 – 10 yaş : 400-600 mg/gün

11 – 15 yaş : 600-1000 mg/gün

Bu miktarlar günde birkaç doza bölünerek verilir.

Geriyatrik popülasyon:
İlaç etkileşmeleri ve değişik antiepileptik ilaç farmakokinetiklerine bağlı olarak yaşlı hastalarda uygulanacak TERİL® CR dozu dikkatle belirlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Karbamazepine veya yapısal olarak benzerlik gösteren ilaçlara (trisiklik antidepresanlar) veya formülasyonda bulunan diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılık
- Atrioventriküler bloğu olan hastalar
- Geçmişte kemik iliği depresyonu olan hastalar
- Geçmişte hepatik porfirisi olan hastalar (örn. Akut intermitan Porfirio,variegate porfirisi, cutanea tarda porfirisi)
- TERİL® CR'ın MAO (MonoAmin Oksidaz) inhibitörleri ile kombine kullanımı tavsiye edilmez. (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TERİL® CR sadece tıbbi gözetim altında verilmelidir. TERİL® CR geçmişinde kardiyak, hepatik veya renal bozukluğu olan, diğer ilaçlara karşı istenmeyen hematolojik reaksiyon

gösteren veya TERİL® CR ile tedaviye zaman zaman ara verilen hastalara, yarar-zarar oranı iyice değerlendirildikten sonra ve yakın bir gözetim altında verilmelidir.

Hematolojik etkiler:

TERİL® CR kullanımı ile ilişkili olarak aplastik anemi ve agranülositoz bildirilmiştir, ancak bu hastalıkların görülme sıklığının çok düşük olması nedeniyle, TERİL® CR için anlamlı risk tahminleri yapmak güçtür. Tedavi edilmemiş toplumda risk oranı agranülositoz için yılda yaklaşık olarak milyonda 4.7 kişi, aplastik anemi için yılda milyonda 2 kişi olarak tahmin edilmektedir.

Bazen TERİL® CR kullanımı ile ilişkili olarak, trombosit veya lökosit sayısında geçici veya kalıcı bir azalma oluşur. Bununla birlikte, vakaların çoğunda bu etkilerin geçici oldukları kanıtlanmıştır ve aplastik anemi veya agranülositoz başlangıcının belirtileri oldukları düşünülmemektedir. Bununla beraber, tedaviye başlamadan önce temel alınmak üzere trombositler, muhtemelen retikülositler ve serum demiri dahil, tam kan sayımı yapılmalıdır ve buna periyodik olarak devam edilmelidir.

Eğer tedavi sırasında kesinlikle düşük veya azalmış lökosit veya trombosit sayısı gözlenirse, hasta ve kan sayımı yakından takip edilmelidir. Eğer önemli bir kemik iliği depresyonu belirtisi görülürse TERİL® CR kesilmelidir.

Hastalara ateş, boğaz ağrısı, kızarıklık, ağız ülserleri, kolay çürük oluşumu, peteşi veya hemorajik purpura gibi muhtemel hematolojik bir problemin erken toksik belirti ve semptomları ve dermatolojik veya hepatik reaksiyonların semptomları bildirilmeli ve bu belirtiler görülürse derhal doktora başvurmaları öğütlenmelidir.

Ciddi dermatolojik etkiler:

TERİL® CR kullanımı ile çok seyrek olarak, toksik epidermal nekrolizis (TEN; Lyell sendromu olarak da bilinir) ve Steven-Johnson sendromu (SJS) da dahil olmak üzere ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Ciddi dermatolojik reaksiyonlar yaşamı tehdit edici nitelikte olabileceği ve ölümle sonuçlanabileceği için, bunların görüldüğü hastaların hastaneye yatırılmaları gerekebilir. SJS/TEN vakalarının çoğu TERİL® CR tedavisinin ilk birkaç ayında ortaya çıkmaktadır.

Eğer ciddi deri reaksiyonlarını, örneğin; (Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu/TEN), akla getirecek belirti ve semptomlar görülürse TERİL® CR tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi yöntemleri düşünülmelidir.

Farklı HLA alellerinin hastaların immün aracılı advers reaksiyonlara yatkın hale gelmesinde rolü olduğuna ilişkin kanıtlar artmaktadır.

HLA-A*3101 ile İlişki:

İnsan lökosit antijeni (HLA)-A* 3101 SJS, TEN, DRESS, AGEP ve makulopapüler döküntü gibi kutanöz advers ilaç reaksiyonlarının gelişiminde bir risk faktörü olabilir. Japon ve Kuzey Avrupa popülasyonlarında yürütülen retrospektif genom düzeyinde çalışmalar bu hastalarda karbamazepin kullanımıyla ilişkili şiddetli deri reaksiyonları (SJS, TEN, DRESS, AGEP ve makulopapüler döküntü) ile HLA-A*3101 allelinin varlığı arasında ilişki olduğunu bildirmiştir.

HLA-A*3101 allelinin sıklığı etnik popülasyonlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu allelin sıklığının Avrupalı, Avustralyalı, Asyalı, Afrikalı ve Kuzey Amerikalı popülasyonların büyük bölümünde %5'in altında olduğu tahmin edilmektedir. Sıklığın %5 ila %12 arasında olduğu bazı istisnalar mevcuttur. Güney Amerika (Arjantin ve Brezilya), Kuzey Amerika (ABD Navajo ve Sioux ve Meksika Sanora Seri) ve Güney Hindistan'daki (Tamil Nadu) bazı etnik gruplarda %15 ve aynı bölgelerdeki diğer yerli etnisitelerde %10 ila %15 arasında prevalans hesaplanmıştır.

TERİL® CR ile tedaviye başlanmadan önce HLA-A*3101 allelinin varlığının saptanması için yapılan testlerin genetik olarak risk altındaki popülasyonlardan (örneğin Japon ve Beyaz ırk popülasyonlarından, Kuzey ve Güney Amerika yerlilerinden gelen kişilerden, Hispanik popülasyonlardan, Güney Hindistanlı kişilerden, Arap kökenli kişilerden) gelen hastalarda yapılması düşünülmelidir. HLA-A*3101 pozitif hastalarda, faydalar belirgin biçimde risklere ağır basmadığı sürece, TERİL® CR tedavisinden kaçınılmalıdır. SJS/TEN, AGEP, DRESS ve makulopapüler döküntü riski, HLA-A*3101 durumundan bağımsız olarak, büyük ölçüde tedavinin ilk birkaç ayı ile sınırlı olduğu için mevcut TERİL® CR kullanıcılarında genel olarak tarama tavsiye edilmemektedir.

HLA-B*1502 ile ilişki:

Karbamazepin ile ilişkili SJS/TEN deri reaksiyonlarıyla İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B*1502 aleli arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Beyaz ırkta, Afrikalılarda, Amerika yerlilerinde ve örneklenen Hispanik popülasyonlarda ihmal edilebilir düzeyde olan HLA-B*1502 alelinin prevelansı, bazı Asya ülkelerinde (örn; Tayvan, Malezya ve Filipinler) yüksektir. Soyları açısından genetik risk altında olan bu populasyona ait hastalarda TERIL CR tedavisine başlanmadan önce bu alelin var olup olmadığının tespiti için test yapılması düşünülmelidir. HLA-B*1052 aleli pozitif bulunan hastalarda da yararlar risklere göre kesin ağır basmadığı takdirde TERİL® CR kullanımından kaçınılmalıdır.

HLA-B*1502 alleli taşıyan gönüllülerin belirlenerek bu gönüllülerde karbamazepin tedavisinden kaçınılmasının karbamazepinin neden olduğu SJS/TEN insidansını azalttığı görülmüştür.

Genetik taramanın sınırlanması:

Genetik tarama sonuçları hiçbir zaman uygun klinik vijilansın ve hasta kontrolünün yerine kullanılmamalıdır. HLA-B*1502 pozitif olan ve TERİL® CR ile tedavi edilen birçok Asyalı hastada SJS/TEN gelişmemekte, HLA-B*1502 negatif olan herhangi bir etnik kökene mensup hastalarda yine de SJS/TEN gelişebilmektedir. Benzer şekilde, HLA- A*3101 pozitif olan ve TERİL® CR ile tedavi edilen birçok hasta SJS, TEN, DRESS, AGEP veya makulopapüler döküntü geliştirmeyecektir ve herhangi bir etnik kökenden HLA-A*3101 negatif hastalar yine de şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar geliştirebilir. Diğer olası faktörlerin bu şiddetli kütanöz advers reaksiyonların (örneğin AED dozu, tedaviye uyum, eşlik eden ilaçlar, komorbiditeler ve dermatolojik takip düzeyi) gelişimindeki ve SJS/TEN kaynaklı morbiditedeki rolü araştırılmamıştır.

HLA-B*1502 allelinin varlığını saptamak için bir test yapılması gerekiyorsa, yüksek çözünürlüklü "HLA-B*1502 genotipleme" tavsiye edilir. Bir veya iki HLA-B*1502 allelinin saptanması halinde test sonucu pozitif, herhangi bir HLA-B*1502 allelinin saptanmaması

durumunda test sonucu negatiftir. Benzer şekilde, HLA-A*3101 allelinin varlığını saptamak için test yapılması gerekiyorsa, "yüksek çözünürlüklü HLA-A*3101 genotipleme" tavsiye edilir. Bir veya iki HLA-A*3101 allelinin saptanması halinde test sonucu pozitif, herhangi bir HLA-A*3101 allelinin saptanmaması durumunda test sonucu negatiftir.

Diğer dermatolojik reaksiyonlar:

İzole maküler veya makulopapular ekzantem gibi hafif deri reaksiyonları da görülebilir ve bunlar çoğunlukla geçici ve tehlikesizdir; devam eden tedavi esnasında veya dozun azaltılmasını izleyen birkaç gün veya birkaç hafta içinde kaybolurlar. Bununla birlikte, daha ciddi deri reaksiyonlarının erken belirtilerinin hafif ve geçici reaksiyonlardan ayırt edilmesi güç olabileceğinden, hasta yakın gözetim altında tutulmalı ve kullanıma devam edildiğinde reaksiyon kötüleştiği takdirde ilacın derhal kesilmesi düşünülmelidir.

HLA-A*3101 allelinin karbamazepinden kaynaklanan daha az şiddetli advers kutanöz reaksiyonlarla ilişkili olduğu ve karbamazepine bağlı antikonvülzan aşırı duyarlılık sendromu veya ciddi olmayan döküntü (makulopapüler erüpsiyon) gibi reaksiyonları öngörebileceği belirlenmiştir. Bununla birlikte, HLA-B*1502 allelinin bu belirtilen reaksiyonları öngördüğü saptanmamıştır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu:

TERİL® CR, tek başına ya da sistemik bir reaksiyonun içinde olmak üzere cilt, karaciğer (intrahepatik safra yolları dahil), hematopoetik organlar ve lenfatik sistem ya da diğer organları etkileyebilen çok sayıda organda aşırı duyarlılığı içeren, aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

HLA-A*3101 allelinin makulopapüler döküntü dahil aşırı duyarlılık sendromu ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Karbamazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren hastalara, bu hastaların yaklaşık % 25 ila 30'unun okskarbazepin ile aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayabildiği bilgisi verilmelidir.

Karbamazepin ve fenitoin arasında çapraz-hipersensitivite meydana gelebilir.

Genelde, eğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar oluşursa, derhal TERİL® CR kesilmelidir.

Nöbetler:

TERİL® CR, tipik ya da atipik absans nöbetlerini de içeren, karma (mixed) nöbetleri olan hastalarda, dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü bu durumlarda TERİL® CR konvülsiyonları artırabilir. Nöbetlerin alevlenmesi halinde TERİL® CR kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyonu:

Özellikle geçmişinde bir karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda ve yaşlı hastalarda, başlangıçta karaciğer fonksiyonu tayin edilmeli ve TERİL® CR ile tedavi sırasında periyodik kontroller yapılmalıdır. TERİL® CR karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi veya aktif karaciğer hastalığı durumlarında derhal kesilmelidir.

Böbrek fonksiyonu:

Başlangıçta ve periyodik tam idrar tahlili ve kan üre azotu tayinleri tavsiye edilir.

Antikolinerjik etkiler:

TERİL® CR hafif antikolinerjik aktivite gösterir, bu nedenle intraoküler basıncı artmış olan hastalar tedavi sırasında yakından gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Psikiyatrik etkiler:

Latent bir psikozun aktivasyonu yaşlı hastalarda, konfüzyon veya ajitasyon olasılığı akılda tutulmalıdır.

İntihar düşüncesi ve davranışı:

Antiepileptik ilaçlarla birçok endikasyonda tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı görüldüğü bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlarla yapılmış randomize, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, hastalarda intihar düşüncesi ve davranışında düşük oranda artan bir risk göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Endokrinolojik etkiler:

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda TERİL® CR alındığında kanama görüldüğü bildirilmiştir. Oral kontraseptiflerin güvenilirliği TERİL® CR'den olumsuz etkilenebilir ve doğurganlık yaşındaki kadınlara TERİL® CR alırken doğum kontrolünün alternatif şekillerini kullanmaları tavsiye edilmelidir. Enzim indüksiyonuna bağlı olarak TERİL® CR, östrojen ve/veya progesteron içeren ilaçların terapötik etkisini engelleyebilir (örn. doğum kontrolü başarısızlığı).

Plazma Seviyelerinin Kontrol Edilmesi

Karbamazepinin dozu ve plazma düzeyleri ve plazma düzeyleri ile klinik etkililiği veya tolerabilitesi arasındaki korelasyon oldukça önemsiz olmasına rağmen aşağıda sıralanan durumlarda plazma düzeylerinin izlenmesi yararlı olabilir: nöbet sıklığında belirgin artış/hasta uyuncunu doğrulama; gebelik; çocukların veya ergenlerin (adölesanların) tedavisi; şüpheli emilim bozuklukları; birden fazla ilaç kullanıldığında şüpheli toksisite (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Doz azaltılması ve ilacın bırakılması:

TERİL® CR'in birdenbire kesilmesi nöbetleri artırabilir. Eğer TERİL® CR tedavisinin birdenbire kesilmesi zorunlu ise, yeni antiepileptik bileşiklere geçiş uygun bir ilaç (örneğin i.v. veya rektal diazepam veya i.v. fenitoin) kullanımı altında iken yapılmalıdır.

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), aktif metabolit karbamazepin-10-11 epoksitin oluşumunu katalizleyen asıl enzimdir. CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanımı karbamazepin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olarak advers reaksiyonları indükleyebilir. CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte kullanımı karbamazepin metabolizma hızını artırabilir ve karbamazepin serum düzeylerinde ve terapötik etkide potansiyel bir azalmaya yol açabilir. Benzer olarak, CYP3A4 indükleyicisinin bırakılması karbamazepinin metabolizma hızını azaltabilir ve sonuçta karbamazepinin plazma düzeyleri artabilir.

Karbamazepin CYP3A4 ve karaciğerdeki diğer faz I ve faz II enzim sistemlerinin güçlü bir indükleyicisidir ve bu nedenle başta metabolizmalarının indüksiyonu yoluyla CYP3A4 ile metabolize olanlar olmak üzere eşzamanlı uygulanan ilaçların plazma konsantrasyonlarını düşürebilirler.

İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz, karbamazepin-10,11 epoksitten 10,11-transdiol türevinin oluşumundan sorumlu enzim olarak tanımlanmıştır. İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz inhibitörlerinin birlikte uygulanması, karbamazepin-10,11 epoksit plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir

<u>Karbamazepin plazma düzeylerini yükselten bileşikler:</u>

Kanda karbamazepin plazma düzeylerinin yükselmesi istenmeyen etkilere (sersemlik, uyuşukluk, ataksi, çift görme gibi) neden olabileceğinden, aşağıdaki bileşiklerle beraber kullanılırken TERİL® CR dozu duruma göre ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.

Analjezik, antiinflamatuvar ilaçlar: destropropoksifen, ibuprofen

Androjenler: danazol

Antibiyotikler: makrolid antibiyotikler (örn: eritromisin, troleandomisin, josamisin, klaritromisin, siprofloksasin)

Antidepresanlar: viloksazin, fluoksetin, fluvoksamin, olasılıkla desipramin, nefazodon, trazodone, paroksetin

Antiepileptikler: stiripentol, vigabatrin

Antifungaller: azoller (örn: itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol)

Antihistaminikler: terfenadin, loratadin

Antipsikotikler: olanzapin

Antitüberküloz ilaçlar: izoniyazid

Antiviraller: HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir)

Karbonik anhidraz inhibitörleri: asetazolamid

Kardiyovasküler ilaçlar: verapamil, diltiazem

Gastrointestinal ilaçlar: olasılıkla simetidin, omeprazol

Kas gevşeticiler: oksibutinin, dantrolen

Platelet agregasyon inhibitörleri: tiklopidin

Diğer etkileşimler: greyfurt suyu, nikotinamid (yetişkinlerde yalnız yüksek dozlarda)

Aktif metabolit karbamazepin-10,11-epoksit plazma düzeylerini yükselten bileşikler:

Plazmada yükselen karbamazepin-10,11-epoksit düzeyleri advers reaksiyonlara (örneğin baş dönmesi, sersemlik, ataksi, diplopi) neden olabildiğinden, aşağıda tanımlanan maddelerle eş zamanlı olarak kullanıldığı takdirde TERIL CR dozajı uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri takip edilmelidir:

Loksapin, ketiapin, primidon, progabid, valproik asit, valnoktamid ve valpromidin aktif metabolit karbamazepin-10,11-epoksit konsantrasyonunu yükselttiği bildirilmiştir.

Karbamazepin plazma düzeylerini azaltan bileşikler:

Aşağıdaki bileşiklerle beraber kullanılırken TERİL® CR dozu duruma göre ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.

Antiepileptikler: Fenobarbital, fenitoin ve fosfenitoin, primidon, metsüksimid, fensuksimid, felbamat, okskarbazepin, ayrıca çelişkili bilgilere rağmen muhtemelen klonazepam,

Antineoplastikler: sisplatin veya doksorubisin

Antitüberküloz ilaçlar: rifampisin

Bronkodilatörler veya anti-astmatik ilaçlar: teofilin, aminofilin

Dermatolojik ilaçlar: izotretinoinin

Diğer etkileşimler: St John's Wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preperatlar.

TERİL® CR'nin birlikte kullanılan bileşiklerin plazma düzeyleri üzerine etkisi:

Karbamazepin bazı ilaçların plazma düzeylerini düşürebilir veya etkinliğini azaltabilir, hatta yok edebilir. Klinik gereksinimlere göre dozajları ayarlanması gerekebilen ilaçlar:

Analjezik, antiinflamatuvar ilaçlar: buprenorfin, metadon, parasetamol, fenazon (antipirin), tramadol

Antibiyotikler: doksisiklin

Antikoagülanlar: oral antikoagülanlar (varfarin, fenprokumon, dikumarol, asenokumarol)

Antidepresanlar: bupropion, sitalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, trisiklik antidepresanlar (imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin gibi)

TERİL® CR'nin monoamin-oksidaz inhibitörleriyle (MAOI'ler) birlikte kullanılması

önerilmez; TERİL® CR uygulamasından önce minimum 2 hafta önce ya da klinik durum izin verirse daha da uzun bir süre önce MAOI'ler bırakılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Antiemetik: aprepitant

Antiepileptikler: klobazam, klonazepam, etosüksimid, primidon, valproik asit, felbamat, lamotrijin, okskarbazepin, tiagabin, topiramat, zonisamid.

Karbamazepinin plazma fenitoin düzeylerini hem yükselttiği, hem de düşürdüğü; nadiren de plazma mefenitoin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir.

Antifungaller: itrakonazol

Antihelmintikler: prazikuantel, albendazol

Antineoplastikler: imatinib, siklofosfamid, lapatinib, temsirolimus

Antipsikotikler: haloperidol, klozapin, bromperidol, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon

Antiviraller: HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri (örn. indinavir, ritonavir, sakinavir)

Anksiyolitikler: alprazolam, midazolam

Bronkodilatörler veya anti-astmatik ilaçlar: teofilin

Kontraseptifler: hormonal kontraseptifler (alternatif kontraseptif metodlar düşünülmelidir)

Kardiyovasküler ilaçlar: kalsiyum kanal blokörleri (dihidropiridin grubu) (örn. felodipin), digoksin

Kortikosteroidler: kortikosteroidler (prednisolon, deksametazon gibi)

Erektil disfonsiyonda kullanılan ilaçlar: tadalafil

İmmünosüpresanlar: siklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus

Tiroid ajanları: levotiroksin

Diğer ilaç etkileşimleri: östrojen ve/veya progesteron içeren ürünler

<u>Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:</u>

Eş zamanlı karbamazepin ve levetirasetam kullanımının karbamazepin ile indüklenen toksisiteyi artırdığı bildirilmiştir.

Karbamazepinin izoniyazid ile birlikte kullanımı sonucu izoniyazide bağlı hepatotoksisitede artış bildirilmiştir.

Karbamazepin ile lityum veya metoklopramidin ve karbamazepin ile nöroleptiklerin (haloperidol, tiyoridazin) birlikte kullanımı, (son kombinasyonda terapötik plazma düzeylerinde bile), nörolojik yan etkilerde artışa neden olabilir.

TERİL® CR'in bazı diüretiklerle (hidroklorotiyazid, furosemid) birlikte kullanımı semptomatik hiponatremiye neden olabilir.

Karbamazepin depolarizasyonsuz blok yapan kas gevşeticilerinin (pankuronyum gibi) etkilerini antagonize edebilir. Bu kas gevşeticilerin dozunun yükseltilmesi gerekebilir ve hastaların beklenenden daha kısa sürede nöromüsküler blokaj etkisinden uzaklaşabilmeleri için yakından izlenmeleri gerekir.

Karbamazepin, diğer psikoaktif ilaçlar gibi, hastanın alkole toleransını azaltabilir, bu nedenle tedavi sırasında alkolden sakınılması önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Karbamazepin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. TERİL® CR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

Karbamazepin, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlara (fare, sıçan, tavşan), annede toksisiteye neden olan günlük dozlarda (> 200 mg/kg/gün, mutad insan dozunun 10-20 katı) karbamazepin, organogenez esnasında oral yoldan verildiğinde, embriyonik mortalitede artışa neden olmuştur. Sıçanda 300 mg/kg/gün karbamazepin verildiğinde düşük de görülmüştür. Yine anne için toksik dozlarda doğuma yakın dönemdeki sıçan fetuslarının gelişmelerinde gecikme görülür. Teste tabi tutulan bu 3 hayvan türünde teratojenik potansiyel ile ilgili bir kanıt yoktur, fakat farelerin kullanıldığı bir çalışmada karbamazepin (40-240 mg/kg/gün, oral) defektlere (karbamazepine maruz kalan fetusların % 4.7 sinde, kontrol grubunda % 1.3 oranında, başlıca serebral ventriküllerin dilatasyonu şeklinde) neden olmuştur.

Epileptik annelerin bebeklerinde, malformasyonlar dahil, gelişim bozukluklarının ortaya çıkması ihtimali daha yüksektir. Bütün majör antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, karbamazepinin de bu riski artırabileceği bildirilmekle birlikte, karbamazepin monoterapisi ile yapılan kontrollü çalışmalarda, kesin bir sonuca ulaştıracak herhangi bir bulgu bulunamamıştır. Bununla birlikte TERİL® CR kullanımı ile ilişkili, spina bifida dahil, gelişim bozuklukları, malformasyonlar ve diğer konjenital anomaliler (örn. kraniyofasiyal kusurlar, kardiovasküler malformasyonlar, hipospadias ve muhtelif vücut sistemini içeren anomaliler) çok ender olarak bildirilmiştir.

Bu bilgiler göz önüne alınmalı:

- Epileptik hamilelerin özel bir dikkatle tedavi edilmeleri gerekir.

- TERİL® CR kullanmakta olan bir kadın hamile kaldığında veya hamile kalmayı planlıyorsa veya hamile bir kadında TERİL® CR tedavisinin başlatılmasını gerektiren bir durum ortaya çıktığında, özellikle hamileliğin ilk 3 ayı içerisinde yarar/zarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

- TERİL® CR doğurganlık çağındaki kadınlarda mümkünse monoterapi şeklinde uygulanmalıdır. Çünkü antiepileptik ilaçlarla kombine tedavi gören hamilelerin bebeklerinde konjenital malformasyon (anomali) görülme sıklığı, monoterapi gören hamilelere göre daha fazladır.

- Etkili en düşük doz verilmelidir ve plazma düzeylerinin izlenmesi önerilir.

- Hastalara yüksek malformasyon riski öğretilmeli ve doğum önce tarama imkanı tanınmalıdır.

- Hamilelik boyunca etkili antiepileptik tedavi kesilmemelidir, şiddetli hastalıkta anne ve fetus birlikte zarar görebilir.

İzleme ve Önleme:

Hamilelerde folik asit eksikliği oluştuğu bilinmektedir. Antiepileptik ilaçların folik asit eksikliğini şiddetlendirdikleri bildirilmiştir. Bu eksiklik tedavi edilen epileptik kadınların bebeklerinde doğum kusurlarının artmasına katkıda bulunabilir. Bu yüzden hamilelikten önce ve hamilelik sırasında folik asit takviyesi tavsiye edilir.

Yenidoğanda:

Bebekteki kanama bozukluklarını önlemek için, gebeliğin son haftalarında anneye ve ayrıca yenidoğana K1 vitamininin verilmesi de önerilmektedir.

Maternal TERİL® CR ve eşzamanlı diğer antikonvülsan ilaç kullanımıyla az sayıda neonatal nöbet ve/veya solunum depresyonu vakası olmuştur. Ayrıca maternal TERİL® CR kullanımıyla ilgili olarak az sayıda neonatal kusma, diyare ve/veya beslenmede azalma vakası bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar bir neonatal çekilme sendromunu yansıtabilir.

Laktasyon dönemi

TERİL® CR terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde karbamazepin anne sütüne memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

Karbamazepin, plazmadaki konsantrasyonunun % 25-60'ı oranında anne sütüne geçer. Emzirmenin yararları, sütteki karbamazepinle bebekte ortaya çıkabilecek yan etkiler ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. TERİL® CR kullanan anneler bebeklerini, olası yan etkiler (aşırı uyku, alerjik deri reaksiyonu gibi) bakımından bebeğin izlenmesi kaydıyla emzirebilirler.

Anne sütü alan bir bebekte gelişen şiddetli aşırı duyarlık deri reaksiyonu olgusu bildirilmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Nadiren erkek fertilitesinde bozulma ve/veya anormal spermatogenez bildirimi olmuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TERİL® CR'nin neden olduğu sersemlik ve uyuşukluk, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz ayarlamaları ile ilişkili olarak, hastaların reaksiyon yeteneğini azaltabilir; bu nedenle hastalar araç sürerken veya makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar

4.8. İstenmeyen etkiler

Özellikle TERİL® CR ile tedaviye başlandığında veya başlangıç dozu çok yüksekse veya yaşlı hastaların tedavisinde özel tipte, örneğin santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler (uyuşukluk, baş ağrısı, ataksi, sersemlik, halsizlik, çift görme); gastrointestinal sistem bozuklukları (bulantı, kusma), ve alerjik deri reaksiyonları gibi istenmeyen etkiler çok yaygın veya yaygın biçimde görülür.

Doz ile ilişkili istenmeyen etkiler genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden veya dozajın geçici bir süre azaltılmasından sonra ortadan kalkar. Santral sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkiler nispeten yüksek doza veya plazma düzeylerindeki düzensizliğe bağlı olarak meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda plazma düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Advers reaksiyonlar, görülme sıklığı başlıklarının altında, en sık görülen ilk sırada yer almak üzere ve şu sıklık tanımlamalarına göre aşağıda gösterilmektedir: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000, <1/1.000) çok seyrek (< 1/10.000), izole raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: lökopeni

Yaygın: trombositopeni, eozinofili

Seyrek: lökositoz, lenfadenopati, folik asit eksikliği

Çok seyrek: agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni, saf alyuvar aplazisi, anemi, megaloblastik anemi, akut intermitan porfiri, variegata porfiri, porfiri kutena tarda, retikülositoz, muhtemelen hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: ateş, cilt döküntüleri, vaskülit, lenfadenopati, pseudolenfoma, artralji, lökopeni, eozinofili, hepato-splenomegali ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların çeşitli kombinasyonlarıyla birlikte gözlenebildiği bir gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu (karaciğer, akciğer, böbrekler, pankreas, miyokart ve kolon gibi başka organlar da etkilenebilir)

Çok seyrek: miyoklonus ve periferik eozinofiliyle seyreden aseptik menenjit, anafilaktik reaksiyon, anjiyonörotik ödem

Endokrin bozuklukları

Yaygın: Ödem, sıvı tutulması, kilo artışı, antidiüretik hormona benzer etkisine bağlı olarak gelişen, çok ender olarak letarji, kusma, baş ağrısı, konfüzyon durumu, nörolojik bozukluklarla birlikte görülen su entoksikasyonuna yol açan hiponatremi ve kan osmolalitesinde azalma

Çok seyrek: Jinekomasti veya galaktore gibi klinik belirti veren veya belirtisiz kan prolaktin artışı

Anormal tiroid fonksiyon testleri: L-tiroksinde (serbest tiroksin, tiroksin, tri-iyodotironine) azalma ve kan TSH düzeyinde artış (genellikle klinik belirtiler göstermeksizin)

Osteomalazi/osteoporoza neden olan kemik metabolizması bozuklukları (plazma kalsiyum düzeyinde ve 25-hidroksi-kolekalsiferol düzeyinde azalma)

Kan kolesterol (HDL kolesterol dahil) ve trigliserit düzeylerinde artış

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: halüsinasyonlar (görsel ya da işitsel), depresyon, iştah kaybı, huzursuzluk, agresif davranışlar, ajitasyon, konfüzyon

Çok seyrek: psikoz aktivasyonu

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: sersemlik, ataksi, uyuşukluk, yorgunluk

Yaygın: baş ağrısı, çift görme, akamodasyon bozuklukları (örneğin bulanık görme)

Yaygın olmayan: anormal istem dışı hareketler (örneğin tremor, kas seyirmesi, distoni, tikler), nistagmus

Seyrek: orofasiyal diskinezi, göz hareketi bozuklukları, konuşma bozuklukları (örneğin disartri ya da geveleyerek konuşma), koreatetoz, periferik nöropati, paresteziler ve parezi

Çok seyrek: tat alma bozuklukları, nöroleptik malign sendrom

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Lenste opaklaşmalar, konjunktivit, intraoküler basınç artışı

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok seyrek: İşitme bozuklukları, kulak çınlaması, hiperakuzi, hipoakuzi, meyil algılamasında değişim

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Kardiyak iletim bozuklukları; hipertansiyon veya hipotansiyon

Çok seyrek: Bradikardi, aritmiler, senkopla birlikte atriyoventriküler-blok, dolaşım kollapsı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığında şiddetlenme, tromboflebit, tromboemboli (pulmoner emboli)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok seyrek: Ateş, dispne, pnömonit veya pnömoni ile karakterize edilen pulmoner aşırı duyarlık

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon

Seyrek: Karın ağrısı

Çok seyrek: Glossit, stomatit, pankreatit

Hepato-biliyer bozukluklar

Çok yaygın: Klinik olarak ilgili olmayan gama-GT düzeylerinde klinik durumla bağdaşmayan yükselme (karaciğer enzim indüksiyonuna bağlı).

Yaygın: Kan alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme

Yaygın olmayan: Transaminaz düzeylerinde yükselme

Seyrek: Kolestatik hepatit, parenkimal (hepatoselüler) veya karma tipte hepatit, safra kanalının kaybolması sendromu, sarılık

Çok seyrek: Granülomatöz hepatit, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alerjik dermatit, şiddetli olabilen ürtiker

Yaygın olmayan: Eksfolyatif dermatit ve eritroderma

Seyrek: Sistemik lupus eritematozus, kaşıntı

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonları, multiform ve nodüler eritem, deri renginde değişiklikler, purpura, akne, hiperhidroz, saç dökülmesi, kıllanma

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Seyrek: Kaslarda zayıflık

Çok seyrek: Artralji, kas ağrısı veya kas spazmı

Böbrek ve idrar bozuklukları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit ve böbrek yetmezliği, böbrek bozuklukları (albüminüri, hematüri, oligüri ve kan üresinde yükselme/ azotemi) sık idrara çıkma, idrar retansiyonu

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Çok seyrek: Seksüel işlev bozuklukları/impotans, spermatogenezde anormallikler (sperm sayısında veya hareketinde azalmayla birlikte)

Tetkikler

Çok seyrek: Hipogamaglobulinemi

* Bazı Asya ülkelerinde de seyrek olarak bildirilmiştir. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 Özel Kullanım uyarıları ve önlemleri.

Spontan raporlardan ve literatür vakalarından alınan advers ilaç reaksiyonları (sıklığı bilinmeyen):

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları spontan vaka raporları ve literatür vakaları yoluyla TERİL® CR ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar gönüllü olarak belirsiz büyüklükteki bir popülasyon tarafından bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir biçimde hesaplamak mümkün değildir; bu nedenle bu reaksiyonların sıklığı bilinmeyen reaksiyonlar olarak kategorize edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'da sistem organ sınıflarına göre listelenmiştir. Her sistem organ sınıfında ADR'ler azalan ciddiyet sırası ile sunulmuştur.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Döküntüsü (DRESS)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Akut Yaygın Eksantematöz Püstüloz (AGEP)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar

TERİL® CR'in aşırı dozuna bağlı bulgu ve belirtiler genellikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi ile ilgilidir.

Santral sinir sistemi: Santral sinir sistemi depresyonu; oryantasyon bozukluğu, uyuklama hali, ajitasyon, halüsinasyon, koma, bulanık görme, telaffuz bozukluğu, dizartri, nistagmus, ataksi, diskinezi, başlangıçta hiperrefleksi, daha sonra hiporefleksi; konvülsiyonlar, psikomotor bozukluklar, miyoklonus, hipotermi, midriyazis

Solunum sistemi: Solunum depresyonu, akciğer ödemi

Kardiyovasküler sistem: Taşikardi, hipotansiyon, bazen hipertansiyon, QRS kompleksinin genişlemesi ile birlikte iletim bozukluğu; kalp durması ile birlikte senkop

Gastrointestinal sistem: Kusma, midenin boşalmasında gecikme, bağırsak motilitesinde azalma
Böbrek fonksiyonu: İdrar retansiyonu, oligüri veya anüri; sıvı retansiyonu, karbamazepinin ADH benzeri etkisine bağlı su entoksikasyonu

Laboratuvar bulguları: Hiponatremi, muhtemelen metabolik asidoz, muhtemelen hiperglisemi, kas kreatinin fosfokinazında artış

Tedavi

Spesifik bir antidotu yoktur. Tedaviye hastanın klinik durumuna göre başlanmalıdır. Hasta hastaneye sevk edilmelidir. Karbamazepin zehirlenmesini doğrulamak ve aşırı dozu saptamak için plazma düzeyleri ölçülmelidir.

Mide boşaltılır, gastrik lavaj yapılır ve aktif kömür verilir. Midenin boşaltılmasında geç kalınması zehirlenmede iyileşme sürecinde emilimin gecikmesine neden olabilir.Yoğun bakım ünitesinde destekleyici tıbbi önlemler uygulanmalı, kardiyak monitorizasyon yapılmalı ve elektrolit dengesi dikkatle düzeltilmelidir.

Özel öneriler

Hipotansiyon: Dopamin veya dobutamin (i.v.) uygulanır.

Kardiyak ritim bozuklukları: Kişiye göre bireysel yaklaşımla tedavi edilmelidir.

Konvülsiyonlar: Bir benzodiazepin (örn. diazepam) veya fenobarbital gibi diğer bir antiepileptik (solunum depresyonunda artma yapabileceğinden dikkatle verilmeli), veya paraldehit uygulanır.

Hiponatremi (su entoksikasyonu): Sıvı kısıtlaması ve yavaş ve dikkatli bir şekilde %0.9 NaCl infüzyonu i.v. uygulanır. Bu önlemler beyin hasarını önlemek için yararlı olabilir.

Kömür hemoperfüzyonu önerilir. Zorlu diürez, hemodiyaliz ve peritoneal diyalizin etkili olmadığı bildirilmiştir.

Aşırı doza bağlı zehirlenmenin 2. ve 3. gününde ilacın gecikmiş emilimine bağlı olarak semptomların yeniden ortaya çıkabileceği ve şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, nörotrop, psiktrop ajanlar

ATC kodu: N03 AF01

Antiepileptik bir ilaç olarak aktivite spektrumu sekonder jeneralizasyon ile birlikte veya sekonder jeneralizasyon olmaksızın gelişen parsiyel nöbetler (basit ve kompleks), jeneralize tonik-klonik nöbetler, ayrıca bu tiplerdeki nöbetlerin kombinasyonlarını içermektedir.

Klinik çalışmalarda epilepsili hastalara, özellikle çocuklar ve ergenlik çağındakilere,

monoterapi şeklinde uygulanan TERİL® CR'nin anksiyete ve depresyon semptomları üzerinde pozitif etki ve ayrıca iritabilite ve agresifliği azaltan psikotropik bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Bilişsel ve psikomotor etkisi hakkında, verilen doza da bağlı olarak, bazı çalışmalarda belirsiz veya olumsuz etkileri bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda dikkat, anlama/hafıza üzerine yararlı etkisi olduğu gözlenmiştir.

Nörotropik bir ajan olarak karbamazepin, bir çok nörolojik bozuklukta klinik olarak etkilidir; örneğin idiyopatik ve sekonder trigeminal nevraljide paroksismal ağrı ataklarını önler; buna ilaveten, tabes dorsalis, post-travmatik parestezi ve post-herpetik nevraljinin dahil olduğu değişik şartlarda nörojenik ağrının iyileşmesinde kullanılmaktadır; alkolü bırakma sendromunda, karbamazepin alçalmış bulunan konvülsiyon eşiğini yükseltir ve alkolü bırakma semptomlarını (hipereksitabilite, tremor, yürüme bozukluğu) azaltır; santral diabetes insipidusta idrar miktarını azaltır ve susuzluk duygusunu hafifletir.

Psikotropik bir ajan olarak TERİL® CR'nin, akut mani tedavisinde ve ayrıca bipolar afektif bozuklukların (manik-depresif) idame tedavisinde, monoterapi şeklinde veya nöroleptikler, antidepresanlar veya lityum ile kombine tedavi şeklinde verildiğinde şizoafektif bozukluk ve diğer nöroleptiklerle kombine halde uyarılmış mani ve hızlı devirli olaylarda klinik olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır.

TERİL® CR'nin etken maddesi olan karbamazepinin etki mekanizması, ancak kısmen aydınlatılmıştır. Karbamazepin aşırı uyarılmış sinir membranlarını stabilize eder, tekrarlanan nöronal desarjları inhibe eder ve uyarıcı impulsların sinaptik yayılımını azaltır. Depolarize nöronlarda, sodyuma bağlı aksiyon potansiyellerinin yinelenen ateşlemesini önlemesi ve kullanıma bağlı veya voltaja bağlı sodyum kanallarının blokajı ana etki mekanizması olabilir.

Halbuki glutamat salınmasının azalması ve nöronal membranların stabilizasyonu, özellikle antiepileptik etkilerine bağlı olabilir. Dopamin ve noradrenalin çevrimi üzerindeki depresan etkisi, karbamazepinin antimanik etkileri sonucu olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Karbamazepin, tabletlerden hemen hemen tamamen, fakat göreceli olarak yavaş emilir. Tek oral doz halinde alındığında, aktif madde plazmada doruk konsantrasyona 6-12 saat içinde ulaşır. Emilen etken madde miktarı açısından, değişik oral dozaj formları arasında klinik yönden anlamlı bir fark yoktur. Karbamazepinin 400 mg tek tablet oral dozundan sonra değişmemiş karbamazepinin plazmada ortalama doruk konsantrasyonu 4.5 mikrogram/ml dir.

TERİL® CR tablet tek ve tekrarlanan dozlar halinde verildiğinde plazmada, aktif maddenin normal tablet ile elde edilenden yaklaşık olarak % 25 daha düşük doruk konsantrasyonları elde edilir; 24 saat içinde doruk konsantrasyonlara ulaşır. TERİL® CR tablet ile dalgalanma endeksi (fluctuation index) istatiksel olarak anlamlı derecede düşüktür, fakat kararlı durumda Cmin'da belirgin bir azalma görülmez. Günde iki doz halinde verildiğinde, plazma konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar düşüktür. TERİL® CR tabletlerin biyoyararlanımı diğer oral dozaj formlarından yaklaşık olarak % 15 daha düşüktür.

Karbamazepinin kararlı-durum plazma konsantrasyonlarına karbamazepin ile otoindüksiyona, diğer enzim indükleyen ilaçlarla heteroindüksiyona; ayrıca tedavi öncesi durum, dozaj ve tedavi süresine bağlı olarak, yaklaşık 1-2 hafta içinde ulaşılır.

Karbamazepinin "terapötik aralık" olarak kabul edilen kararlı durum plazma konsantrasyonları, hastadan hastaya önemli derecede değişir. Hastaların çoğu için bu aralık 4-12 mikrogram/ml (17-50 mikromol/L) olarak bildirilmiştir. Karbamazepin-10, 11- epoksitin (farmakolojik olarak aktif metabolit) konsantrasyonları, karbamazepin düzeylerinin yaklaşık % 30'udur.

Yemek yeme hangi dozaj şeklinde olursa olsun karbamazepin, emilim hızı ve oranını önemli derecede etkilemez.

Dağılım:
Karbamazepin serum proteinlerine % 70-80 oranında bağlanır. Değişmemiş karbamazepinin tükürükte ve serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu, plazma proteinlerine bağlanmamış ilaç oranını (%20-30) gösterir. Anne sütünde elde edilen konsantrasyonlar plazma düzeylerinin % 25-60 ına eşdeğerdir.

Karbamazepin plasentadan geçer. Karbamazepinin tamamen emildiği varsayıldığında sanal dağılım hacmi 0.8-1.9 L/kg arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:

Karbamazepin başlıca, epoksid biyotransformasyon yolağı ile karaciğerde metabolize edilir. Burada ana metabolitler olarak 10, 11-trans-diol türevi ve bunun glukuronidi meydana gelir. Sitokrom P450 3A4, karbamazepinden karbamazepin-10, 11 epoksit oluşumundan sorumlu olan ana izoformu olarak tanımlanmıştır. İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz, karbamazepin-10,11 epoksitten 10,11-transdiol türevinin oluşumundan sorumlu enzim olarak tanımlanmıştır. 9-hidroksimetil-10-karbamoil akridan bu metabolik yol ile ilişkili minör bir metabolittir. Oral olarak tek doz karbamazepin verildikten sonra yaklaşık olarak % 30'u, epoksid biyotransformasyonunun son ürünleri olarak idrara geçer. Diğer önemli biyotransformasyon yolları ile karbamazepin, çeşitli monohidroksil türevleri yanında, UGT2B7 tarafından üretilen karbamazepin N-glukuronide metabolize olur.

Eliminasyon:

Tek oral dozdan sonra, değişmemiş karbamazepinin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 36 saattir. Oysa mükerrer uygulamalardan sonra tedavi süresine bağlı olarak 16-24 saattir (hepatik mono-oksijenaz sisteminin otoindüksiyonu). Karaciğer enzimlerini indükleyen diğer antiepileptik ilaçlarla (fenitoin, fenobarbital gibi) birlikte karbamazepin kullanan hastalarda karbamazepinin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 9-10 saat olarak saptanmıştır. Plazmadaki 10, 11-epoksit metabolitinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü epoksidinin tek oral doz halinde verilmesinden sonra yaklaşık olarak 6 saattir.

Oral olarak tek doz halinde 400 mg karbamazepin verildikten sonra, % 72 si idrarla ve % 28 i feçesle atılır. İdrarda, dozun yaklaşık % 2 si değişmemiş ilaç şeklinde ve yaklaşık % 1'i farmakolojik olarak aktif 10, 11-epoksit metaboliti şeklinde bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyonu azalmış olan hastalarda karbamazepinin farmakokinetiği ile ilgili bir bilgi yoktur.

Çocuklar:

Artan karbamazepin eliminasyonu yüzünden, çocuklara yetişkinlerden daha yüksek karbamazepin dozları verilmesi gerekebilir.

Yaşlılar:

Yaşlı hastalarda, genç erişkinler ile kıyaslandığında, karbamazepinin farmakokinetiğinin değiştiğine dair bir belirti yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karbamazepin ile 2 yıl tedavi edilen sıçanlarda, karaciğerde tümör sıklığında artış gözlenmiştir. Bu bulguların, karbamazepinin insanlarda kullanımına ilişkin önemi henüz bilinmemektedir. Bakteriyel ve memelilerdeki mutajenisite çalışmaları negatif sonuçlar vermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Eudragit RS 30D*
Mısır nişastası
Sodyum nişasta glikolat
Dietil ftalat
Magnezyum stearat

*Üretimde Eudragit RS 30D'nin % 30'luk suda dispersiyonu kullanılmaktadır; Dispersiyon amonyum metakrilat tip B NF'nin yanısıra % 0.25 sorbik asit ve az miktarda sodyum hidroksit içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda PVC/PVDC-Al blisterde

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Levent 34394 Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

214/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ