Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/173/karazepin-400-mg-30-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N03AF01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KARAZEPİN 400 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 400 mg karbamazepin içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz anhidrat (inek sütü kaynaklı)……..43 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
KARAZEPİN beyaz, yuvarlak ve çentikli tabletlerdir.
Tablet eşit yarımlara bölünebilir.

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.

KARAZEPİN hem monoterapi hem de kombine tedavi için uygundur.

KARAZEPİN genellikle absans nöbetlerinde (petit mal) ve miyoklonik nöbetlerde etkin değildir. (Bkz. Bölüm 4.4)

- İdiyopatik trigeminal nevralji ye multipl skleroza bağlı (tipik veya atipik) trigeminal nevralji. İdiyopatik glossofaringeal nevralji.

- Akut mani ve bipolar afektif bozuklukları önlemek ve nüks etmesini azaltmak için idame tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

KARAZEPİN tablet yemek esnasında, yemekten sonra veya yemek aralarında bir miktar su ile alınmalıdır.

Tedaviye başlamaya karar vermeden önce, Han Çinlisi ve Taylan kökenli hastalar (HLA)- B*1502 için taranmalıdır, çünkü bu alel karbamazepin veya kimyasal olarak benzer yapıdaki bileşiklerle ilişkili Steven-Johnson sendromu riskini kuvvetle öngörmektedir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Epilepsi:

Mümkünse, KARAZEPİN monoterapi şeklinde uygulanmalıdır.

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

Karbamazepin dozu yeterli nöbet kontrolü sağlamak üzere hastanın ihtiyaçları doğrultusunda bireysel ayarlanmalıdır. Plazma düzeylerinin tayini, optimum dozun belirlenmesine yardımcı olabilir. Epilepsi tedavisinde, karbamazepin dozu genellikle yaklaşık 4 ila 12 mikrogram/mL'lik (17 ila 50 mikromol/litre) toplam plazma-karbamazepin konsantrasyonları gerektirir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antiepileptik tedavi gören hastaya KARAZEPİN uygulanacağı zaman, bu işlem diğer antiapileptik ilaçla tedavi devam ederken, kademeli olarak yapılmalı veya gerekirse bir önceki ilacın dozu ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2).

Yetişkinler:

KARAZEPİN'in tüm formülasyonlarında, hastanın ihtiyacına göre giderek artan bir doz şemasının kullanılması tavsiye edilir.

Tedaviye günde 1-2 kez 100-200 mg ile başlanır. Daha sonra doz optimum cevap alınıncaya kadar yavaş yavaş artırılmalıdır (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). Bazı durumlarda günde 1600 mg KARAZEPİN dozuna ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte, ağrı azaldığında doz mümkün olan en düşük idame dozuna ulaşıncaya kadar kademeli olarak azaltılmalıdır. Maksimum önerilen doz 1200 mg/gündür. Ağrı hafiflemesi sağlandığında, tedavinin bir diğer atak meydana gelene kadar kademeli olarak bırakılması denenmelidir.

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:
Bozulmuş hepatik veya renal fonksiyona sahip hastalarda karbamazepinin farmakokinetiğine ilişkin veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar ve Ergenler:
KARAZEPİN'in tüm formülasyonları ile, hastanın ihtiyacına göre ayarlanan bir dozaj şemasının kullanılması tavsiye edilir.

Vücut ağırlığının kg başına günde 10-20 mg olacak şekilde;
KARAZEPİN tabletler çok küçük çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

5-10 yaş : 400 - 600 mg/gün (günde 2-3 kez x 200 mg tablet)
10-15 yaş : 600 - 1000 mg/gün (günde 3-5 kez x 200 mg tablet)
15 yaş üzeri : 800 - 1200 mg/gün (Erişkin dozu ile aynı)

Bu miktarlar günde birkaç doza bölünerek verilir.

Maksimum önerilen doz
6 yaşına kadar: 35 mg/kg/gün
6-15 yaş arası: 1000 mg/gün
15 yaş üzeri: 1200 mg/gün

Geriyadrik popülasyon:
Yaşlılar:
İlaç etkileşimi potansiyeli nedeniyle KARAZEPİN dozajı yaşlı hastalarda dikkatle seçilmelidir.

Trigeminal nevralji tedavisinde:

Yaşlı hastalarda, günde iki kez 100 mg'lık başlangıç dozu önerilir. Günde iki kez 100 mg'lık başlangıç dozu ağrı kayboluncaya kadar hergün yavaşça arttırılmalıdır (normal olarak günde 3-4 kez 200 mg). Dozaj kademeli olarak mümkün olan en düşük idame dozuna azaltılmalıdır. Maksimum önerilen doz 1200 mg/gündür. Ağrı hafiflemesi sağlandığında, tedavinin bir diğer atak meydana gelene kadar kademeli olarak bırakılması denenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet
- Karbamazepine veya yapısal olarak benzerlik gösteren ilaçlara (örneğin, trisiklik antideprasanlar) aşırı duyarlık.
- Atriyoventriküler bloğu olan hastalar

- Geçmişte kemik iliği depresyonu olan hastalar
- Geçmişte hepatik porfirisi olan hastalar. (örn. Akut intermitan porfiri, variegate porfirisi, cutanea tarda porfirisi)
- KARAZEPİN'in MAO (MonoAmin Oksidaz) inhibitörleri ile kombine kullanımı tavsiye edilmez. (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karbamazepin sadece tıbbi gözetim altında verilmelidir. KARAZEPİN geçmişinde kardiyak, hepatik veya renal bozukluğu olan, diğer ilaçlara karşı istenmeyen hematolojik reaksiyon gösteren veya KARAZEPİN ile tedaviye zaman zaman ara verilen hastalara, yarar-zarar oranı iyice değerlendirildikten sonra ve yakın bir gözetim altında verilmelidir.

Hematolojik etkiler:

Karbamazepin kullanımı ile ilişkili olarak aplastik anemi ve agranülositoz bildirilmiştir, ancak bu hastalıkların görülme sıklığının çok düşük olması nedeniyle, KARAZEPİN 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 karbamazepin 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. Yine de, 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 KARAZEPİN 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:

KARAZEPİN 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 KARAZEPİN tedavisinin ilk birkaç ayında ortaya çıkmaktadır. Bu reaksiyonların başlıca beyaz ırk mensubu popülasyonlara sahip ülkelerde 10.000 yeni kullanıcıdan 1 ila 6'sında meydana geldiği hesaplanmıştır.

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

Farmakogenomikler:

Farklı HLA alellerinin hastaların immün aracılı advers reaksiyonlara yatkın hale gelmesinde rolü

olduğuna ilişkin kanıtlar artmaktadır.

HLA-A*3101 ile ilişki:
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 ve görülme sıklığı Avrupa popülasyonunda %2-5 ve Japon popülasyonunda %10'dur. Bu allelin sıklığının Avustralyalı, Asyalı, Afrikalı ve Kuzey Amerikalı popülasyonların büyük bölümünde %5'in altında olduğu tahmin edilmektedir. Sıklığın %5 ila %12 arasında olduğu bazı istinalar 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.
Burada listelenen alel sıklıkları, söz konusu aleli taşıyan belirli popülasyonda kromozom yüzdesini yansıtmakta olup bu, iki kromozomlarından en azından birinde alelin bir kopyasını taşıyan hastaların yüzdesinin ("taşıyıcı sıklığı"), alel sıklığının yaklaşık iki katı daha yüksek olduğu anlamına gelir. Bu nedenle, risk altında olabilecek hastaların yüzdesi, alel sıklığının yaklaşık iki katıdır.
KARAZEPİN 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, KARAZEPİN 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 KARAZEPİN 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 üllkelerinde (örn; Tayvan, Malezya ve Filipinler) yüksektir. Soyları açısından genetik risk altında olan bu popülasyona ait hastalarda KARAZEPİN 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 KARAZEPİN 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 KARAZEPİN 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 KARAZEPİN 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 kütanöz 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:
KARAZEPİN, ateş, döküntü, lenfadenopati, iç organ tutulumuyla birlikte eozinofilinin, Eşlik Ettiği İlaç Döküntüsü (DRESS) dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Diğer organlar da (örn., akciğerler, böbrekler, pankreas, miyokardiyum, kolon) etkilenebilir (Bkz. Bölüm 4.8).
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 (Trileptal®) 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 KARAZEPİN kesilmelidir.

Nöbetler:
KARAZEPİN, tipik ya da atipik absans nöbetlerini de içeren, karma (mixed) nöbetleri olan hastalarda, dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü, bu durumlarda KARAZEPİN konvülsiyonları

artırabilir. Nöbetlerin alevlenmesi halinde KARAZEPİN kesilmelidir.

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

Böbrek fonksiyonu:
Başlangıçta ve periyodik olarak tam idrar tahlili ve kan üre azotu tayinleri tavsiye edilir.

Hiponatremi:
Karbamazepin ile hiponatreminin meydana geldiği bilinmektedir. Önceden düşük sodyum ile ilişkili renal bozukluğu olan hastalarda veya eşzamanlı olarak sodyum düşürücü tıbbi ürünler ile tedavi edilen hastalarda (örn., diüretikler, uygun olmayan AHD sekresyonu ile ilişkili tıbbi ürünler), serum sodyum düzeyleri karbamazepin tedavisi başlatılmadan önce ölçülmelidir. Ardından, serum sodyum düzeyleri yaklaşık iki hafta sonra ve sonrasında tedavinin ilk üç ayı sırasında ayda bir veya klinik ihtiyaca göre ölçülmelidir. Bu risk faktörleri özellikle yaşlı hastalar için geçerli olabilir. Hiponatremi gözlenirse, klinik açıdan endike olduğunda su kısıtlaması önemli bir telafi edici önlemdir.

Hipotiroidizm:
Karbamazepin, hipotiroidizm görülen hastalarda enzim indüksiyonu ile tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarında azalma tiroid replasman tedavisi dozunda da artışa neden olabilir. Bu nedenle tiroid replasman tedavisinin dozajını ayarlamak üzere tiroid fonksiyonu takibi önerilmektedir.

Antikolinerjik etkiler:
KARAZEPİN hafif antikolinerjik aktivite gösterir, bu nedenle intraoküler basıncı artmış olan hastalar tedavi sırasında yakından gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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 da olsa bir artış göstermiştir. Bu artışın nedeni bilinmemektedir.

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 KARAZEPİN alındığında kanama görüldüğü bildirilmiştir. Oral kontraseptiflerin güvenilirliği KARAZEPİN'den olumsuz etkilenebilir ve doğurganlık potansiyeli olan kadınlara KARAZEPİN alırken doğum kontrolünün alternatif şekillerini kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Plazma düzeylerinin izlenmesi:
Karbamazepinin dozu ve plazma düzeyleri arasındaki, 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).

Doz azaltılması ve ilacın bırakılması:
KARAZEPİN'in birdenbire kesilmesi nöbetleri artırabileceğinden, karbamazepin 6 aylık bir periyotta kademeli olarak kesilmelidir. Eğer KARAZEPİN tedavisinin birdenbire kesilmesi zorunlu ise, diğer antiepileptik ilaçlara geçiş uygun bir ilaç (örneğin i.v. veya rektal diazepam veya i.v. fenitoin) kullanımı altında iken yapılmalıdır.

Etkileşimler:
CYP3A4 inhibitörleri veya epoksit hidrolaz inhibitörlerinin karbamazepin ile eşzamanlı olarak uygulanması advers reaksiyonları indükleyebilir (karbamazepin veya karbamazepin-10,11 epoksit plazma düzeylerinde artış). KARAZEPİN düzeyi uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.
CYP3A4 indükleyicilerinin karbamazepin ile eşzamanlı olarak uygulanması karbamazepin plazma konsantrasyonlarını ve terapötik etkisini azaltırken, CYP3A4 indükleyicisinin bırakılması karbamazepin plazma konsantrasyonlarını artırıp, KARAZEPİN dozajının ayarlanması gerekebilir.
Karbamazepin, CYP3A4 ve karaciğerdeki diğer faz I ve faz II enzim sistemleri için potent bir indükleyici olduğundan, başlıca CYP3A4 ile metabolize edilen eşzamanlı ilaçların plazma konsantrasyonlarını metabolizmalarını indükleyerek azaltabilir (Bkz., Bölüm 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar KARAZEPİN'in hormonal kontraseptiflerle eşzamanlı kullanımının bu tip bir kontraseptifi etkisiz hale getirebileceği konusunda uyarılmalıdır (Bkz., Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.6). KARAZEPİN kullanılırken alternatif hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir.

KARAZEPİN tablet laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon poblemi 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.

Kontrendikasyonla sonuçlanan etkileşimler
KARAZEPİN'in monoamin-oksidaz inhibitörleriyle (MAOİ'ler) birlikte kullanılması önerilmez; KARAZEPİN uygulamasından önce minimum 2 hafta önce ya da klinik durum izin verirse daha da uzun bir süre önce MAOİ'ler bırakılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3)

Karbamazepin plazma düzeylerini yükselten bileşikler:
Kanda karbamazepin plazma düzeylerinin yükselmesi istenmeyen etkilere (sersemlik, uyuşukluk, ataksi, çift görme gibi) neden olabileceğinden, aşağıdaki bileşiklerle beraber kullanılırken KARAZEPİN 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).
Vorikonazol veya itrakonazol ile tedavi edilen hastalarda alternatif anti-konvülzanlar önerilebilir.
Antihistaminikler: Terfenadin, loratadin
Antipsikotikler: Olanzapin
Antitüberküloz ilaçlar: İzoniyazid
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 KARAZEPİN dozajı uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya

plazma düzeyleri izlenmelidir:
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 KARAZEPİN dozu duruma göre ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.
Antiepileptikler: Fenobarbital, fenitoin (fenitoin intoksikasyonu ve subterapötik karbamazepin konsantrasyonlarından kaçınmak üzere, tedaviye karbamazepin ilave edilmeden önce plazma fenitoin konsantrasyonunun 13 mikrogram/mL'ye ayarlanması önerilmektedir.) 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: İzotretinoinin
Diğer etkileşimler: St John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preperatlar.

KARAZEPİN'in 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, aniinflamatuvar ilaçlar: Buprenorfin, metadon, parasetamol (uzun vadeli karbamazepin ve parasetamol (asetaminofen) uygulaması hepatoksisite ile ilişkilendirilebilir), fenazon (antipirin), tramadol
Antibiyotikler: Doksisiklin, rifabutin
Antikoagülanlar: Oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban ve asenokumarol)
Antidepresanlar: Bupropion, sitalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, trisiklik antidepresanlar (imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin gibi)
Antiemetik: Aprepitant
Antiepileptikler: Klobazam, klonazepam, etosüksimid, primidon, valproik asit, felbamat, lamotrijin, okskarbazepin, tiagabin, topiramat, zonisamid.
Fenitoin intoksikasyonu ve subterapötik karbamazepin konsantrasyonlarından kaçınmak üzere, tedaviye karbamazepin ilave edilmeden önce plazma fenitoin konsantrasyonunun 13 mikrogram/mL'ye ayarlanması önerilmektedir.
Nadiren de plazma mefenitoin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir.
Antifungaller: İtrakonazol, vorikonazol. Vorikonazol veya itrakonazol ile tedavi edilen hastalarda alternatif anti-konvülzanlar önerilebilir.
Antihelmintikler: Prazikuantel, albendazol
Antineoplastikler: İmatinib, 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, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin
Kortikosteroidler: Kortikosteroidler (prednisolon, deksametazon gibi)
Erektil disfonksiyonda kullanılan ilaçlar: Tadalafil
İmmünosüpresanlar: Siklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus
Tiroid ajanları: Levotiroksin
Diğer ilaç etkileşimleri: Östrojen ve/veya progesteron içeren ürünler

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:
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.
KARAZEPİN'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.
Karbamazepinin, doğrudan etkili oral anti-koagülanlarla (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban ve edoksaban) eşzamanlı kullanımı, doğrudan etkili oral anti-koagülanların plazma konsantrasyonlarını düşürüp, tromboz riskinde artışa neden olur. Dolayısıyla, eğer eş zamanlı kullanım gerekliyse, tromboz belirtilerine yönelik olarak yakın takip yapılması önerilmektedir.

Serolojik testler ile etkileşim
Karbamazepin etkileşim nedeniyle HPLC analizinde hatalı pozitif pefenazin konsantrasyonları ile sonuçlanabilir.
Karbamazepin ve 10,11-epoksit metaboliti floresans polarize immünoanaliz yönteminde hatalı pozitif trisiklik antidepresan konsantrasyonu ile sonuçlanabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Enzim indüksiyonu nedeniyle, KARAZEPİN östrojen ve/veya progesteron içeren oral kontraseptif ilaçların terapötik olarak etkisinin olmamasıyla sonuçlanabilir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara KARAZEPİN ile tedavi sırasında alternatif kontraseptif yöntemleri kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi
Karbamazepin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. KARAZEPİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Epileptik annelerin bebeklerinde, malformasyonlar dahil, gelişim bozukluklarının ortaya çıkması ihtimali daha yüksektir. Karbamazepin monoterapisi ile yapılan kontrollü çalışmalarda, kesin bir sonuca ulaştıracak herhangi bir bulgu bulunamamıştır. KARAZEPİN kullanımı ile ilişkili, spina bifida dahil, gelişim bozuklukları, malformasyonlar ve diğer konjenital anomaliler (örn. kraniyofasiyal kusurlar, kardiyovasküler malformasyonlar, hipospadias ve muhtelif vücut sistemini içeren anomaliler) çok ender olarak bildirilmiştir. Kuzey Amerika gebelik kayıt çalışmasının verilerine dayalı olarak, cerrahi, medikal veya kozmetik öneme sahip yapısal anomali olarak tanımlanan, doğumdan sonraki 12 hafta içinde tanısı konulmuş majör konjenital malformasyonların oranı ilk trimesterde karbamazepin monoterapisine maruz kalan anneler arasında %3.0 (%95 CI 2.1 ila %4.2) ve antiepileptik ilaç kullanmayan gebe kadınlar arasında %1,1'dir. (%95 CI 0.35 ila %2.5) (nispi risk 2.7, %95 CI 1.1 ila 7.0)

Bu bilgiler göz önüne alınmalı:
- Epileptik hamilelerin özel bir dikkatle tedavi edilmeleri gerekir.
- KARAZEPİN kullanmakta olan bir kadın hamile kaldığında veya hamile kalmayı planlıyorsa veya hamile bir kadında KARAZEPİN tedavisinin başlatılmasını gerektiren bir durum ortaya çıktığında, özellikle hamileliğin ilk 3 ayı içerisinde yarar/zarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.
- KARAZEPİN 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. Politerapi olarak karbamazepine maruziyeti takiben malformasyon riski birlikte kullanılan diğer ilaçlara göre değişiklik gösterebilir ve valproatı da içeren politerapi kombinasyonlarında daha yüksek olabilir.
- Etkili en düşük doz verilmelidir ve plazma düzeylerinin izlenmesi önerilir. Plazma konsantrasyonu nöbet kontrolünün korunması şartıyla 4 ila 12 mikrogram/mL'lik terapötik aralığın alt sınırında tutulabilir. Karbamazepin ile malformasyon riskinin doza bağımlı olabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur; yani, günde <400 mg'lık bir dozda malformasyon oranları daha yüksek karbamazepin dozları ile olandan daha düşüktür.
- Hastalara yüksek malformasyon riski hakkında bilgilendirilmeli ve doğum öncesi tarama imkanı tanınmalıdır.
- Hamilelik boyunca etkili antiepileptik tedavi kesinlikle 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 KARAZEPİN ve eşzamanlı diğer antikonvülsan ilaç kullanımıyla az sayıda neonatal nöbet ve/veya solunum depresyonu vakası olmuştur. Ayrıca maternal KARAZEPİN kullanımıyla ilgili olarak az sayıda neonatal kusma, diyare ve/veya beslenmede azalma vakası bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar bir neonatal çekilme sendromunu yansıtabilir.

Laktasyon dönemi

KARAZEPİN'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde karbamazepin anne sütüne çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde geçebilmektedir.

Karbamazepin, plazmadaki konsantrasyonunun % 25-60'ı oranında anne sütüne geçer. Emzirmenin yararları, sütteki karbamazepinle bebekte ortaya çıkabilecek yan etkiler ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. KARAZEPİN 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

Antenatal dönemde veya emzirme sırasında karbamazepine maruz kalmış neonatlarda birkaç kolestatik hepatit vakası bildirilmiştir. Bu nedenle karbamazepin ile tedavi edilen annelerin emzirdiği bebekler advers hepatobiliyer etkiler açısından dikkatle takip edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KARAZEPİN ile özellikle tedavinin başlangıcında veya doz ayarlaması ile bağlantılı olarak bildirilmiş baş dönmesi, sersemlik, ataksi, diplopi, bozulmuş uyum ve bulanık görüşü içeren advers reaksiyonlar ve nöbetlerle sonuçlanan bir tıbbi rahatsızlık nedeniyle hastanın reaksiyon gösterme yeteneği bozulabilir. Bu nedenle hastalar araç sürerken veya makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Özellikle KARAZEPİN 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 ilaç reaksiyonları MedDRA'da sistem organ sınıflarına göre listelenmiştir. Advers reaksiyonlar, görülme sıklığı başlıklarının altında, en sık görülen ilk sırada yer almak üzere ve şu sıklık tanımlamalarına göre aşağıdaki tabloda 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); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) izole raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın: Yaygın: Seyrek: Çok seyrek: Bilinmiyor:	Lökopeni Trombositopeni, eozinofili Lökositoz, lenfadenopati Agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni, alyuvar aplazisi, anemi, megaloblastik anemi, retikülositoz, hemolitik anemi Kemik iliği yetmezliği
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Seyrek: Çok seyrek: Bilinmiyor**:	Ateş, deri döküntüleri, vaskülit, lenfadenopati, psödo lenfoma, artralji, lökopeni, eozinofili, hepatosplenomegali ve anormal karaciğer fonksiyon testleri ve safra kanalının kaybolması sendromu (intrahepatik safra yollarının yıkımı ve kaybolması) gibi çeşitli kombinasyonlar şeklinde görülen, birçok organı tutan, gecikmiş aşırı duyarlılık. Diğer organlar (örn. akciğerler, böbrekler, pankreas, miyokard, kolon gibi) da etkilenebilirler Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, hipogammaglobulinemi. Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Döküntüsü (DRESS)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Bilinmiyor**:	İnsan herpes virüsü 6'nın reaktivasyonu
Endokrin hastalıkları	
Yaygın: Çok seyrek:	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. Jinekomasti, galaktore
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Seyrek: Çok seyrek:	Folat eksikliği, iştah azalması Akut porfiri (akut intermitan porfiri ve variegate porfiri), akut olmayan porfiri (porfinia cutanea tarda)

Psikiyatrik hastalıklar	
Seyrek: Çok seyrek:	Halüsinasyonlar (görsel veya işitsel), depresyon, anoreksi, huzursuzluk, agresif davranışlar, ajitasyon, konfüzyon durumu. Psikozun aktivasyonu
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Çok seyrek: Bilinmiyor**:	Sersemlik, ataksi, somnolans Baş ağrısı, çift görme İstem dışı anormal hareketler (tremor, kas seyirmesi, distoni, tikler gibi), nistagmus Diskinezi, göz hareketinde bozukluklar, konuşma bozuklukları (dizartri veya telaffuz bozukluğu gibi) koreoatetosis, periferik nöropati, paresteziler, parezi Nöroleptik malign sendrom miyoklonus ve periferal eozinofili ile aseptik menenjit, disguzi (tat alma bozukluğu) Sedasyon, bellek bozukluğu
Göz hastalıkları	
Yaygın: Çok seyrek:	Akomodasyon bozuklukları (bulanık görme gibi) Lenste opaklaşmalar, konjunktivit
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Çok seyrek:	İşitme bozuklukları, kulak çınlaması, hiperakuzi, hipoakuzi, meyil algılamasında değişim
Kardiyak hastalıklar	
Seyrek: Çok seyrek:	Kardiyak ileti bozuklukları Bradikardi, aritmiler, senkopla birlikte atriyoventriküler-blok, konjestif kardiyak yetmezlik, şiddetlenmiş koroner arter hastalığı
Vasküler hastalıklar	
Seyrek: Çok seyrek:	Hipertansiyon veya hipotansiyon Dolaşım kollapsı, embolizm (örn., pulmoner emboli), tromboflebit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok seyrek:	Ateş, dispne, pnömonit veya pnömoni ile karakterize edilen pulmonere aşırı duyarlık
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Çok seyrek: Bilinmiyor**:	Bulantı, kusma Ağız kuruluğu Diyare, konstipasyon Karın ağrısı Glossit, stomatit, pankreatit Kolit

Hepato-biliyer hastalıklar	
Seyrek: Çok seyrek:	Kolestatik hepatit, parenkimal (hepatoselüler) veya karma tipte hepatit, safra kanalının kaybolması sendromu, sarılık Granülomatöz hepatit, karaciğer yetmezliği.
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Çok seyrek: Bililnmiyor**:	Alerjik dermatit, şiddetli olabilen ürtiker. Eksfolyatif dermatit Sistemik lupus eritematozus, kaşıntı Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonları, multiform eritem, nodüler eritem, pigmentasyon bozuklukları, purpura, akne, hiperhidroz, kıllanma Akut Yaygın Eksantematöz Püstüloz (AGEP), likenoid keratoz, onikomadezi
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Seyrek**:** Çok seyrek: Bilinmiyor**:	Kaslarda zayıflık Artralji, miyalji, kas spazmı, Osteomalazi/osteoporoza neden olan kemik metabolizması bozuklukları (plazma kalsiyum düzeyinde ve 25-hidroksi-kolekalsiferol düzeyinde azalma) Kırık
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Çok seyrek:	Tubuluinterstisyel nefrit, böbrek yetmezliği, böbrek bozuklukları(albüminüri, hematüri, oligüri ve kan üresinde yükselme /azotemi) sık idrara çıkma, idrar retansiyonu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Çok seyrek:	Seksüel işlev bozuklukları/erektil disfonksiyon, spermatogenezde anormallikler (sperm sayısında veya hareketinde azalmayla birlikte)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk
Araştırmalar Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan:	 GGT düzeylerinde klinik durumla bağdaşmayan yükselme (karaciğer enzim indüksiyonuna bağlı). Kan alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme Transaminaz düzeylerinde yükselme

Çok seyrek:	İntraoküler basınç artışı, Kan kolesterolünde artış, yüksek yoğunluklu lipoproteinde (HDL) artış, kan trigliserit düzeylerinde artış. Anormal tiroid fonksiyon testleri: L-tiroksinde (serbest tiroksin, tiroksin, tri-iyodotironine) azalma ve genellikle klinik belirtiler göstermeksizin kan TSH düzeyinde artış, kan prolaktin artışı
Bilinmiyor**:	Azalmış kemik iliği

* Bazı Asya ülkelerinde de seyrek olarak bildirilmiştir. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4

****Spontan raporlardan ve literatür vakalarından alınan ek advers ilaç reaksiyonları (bilinmiyor):**

Yukarıdaki advers ilaç reaksiyonları spontan vaka raporları ve literatür vakaları yoluyla KARAZEPİN ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar gönüllü olarak belirsiz büyüklükteki bir popülasyon tarafından bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir biçimde hesaplamak mümkün degildir; 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar

KARAZEPİN'in aşırı dozuna bağlı bulgu ve belirtiler genellikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi ve 4.8 İstenmeyen etkiler bölümündeki istenmeyen etkiler ile ilgilidir.

Santral sinir sistemi: Santral sinir sistemi depresyonu; oryantasyon bozukluğu, azalmış bilinçlilik hali, 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.

Müsküloskeletal sistem: Karbamazepin toksisitesi ile ilişkili rabdomiyolizin bildirildiği bazı vakalara rastlanmıştır.

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

Kömür hemoperfüzyonu önerilir. Hemodiyaliz karbamazepin aşırı dozunun kontrolünde etkili tedavi yöntemidir.

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: N03AF01

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 Karbamazepin'in 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 oldugu 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 Karbamazepin'in, 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.

Etki mekanizması:
KARAZEPİN'in etken maddesi olan karbamazepinin etki mekanizması, ancak kısmen aydınlatılmıştır. Karbamazepin aşırı uyarılmış sinir membranlarını stabilize eder, tekrarlanan nöronal deşarjları 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.
Glutamat salınmasının azalması ve nöronal membranların stabilizasyonu, özellikle antiepileptik etkilerine bağlı olabilir. Dopamin ve noradrenalin turnoveri 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 yaklaşık 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.
Karbamazepinin kararlı-durum plazma konsantrasyonlarına karbamazepin ile otoindüksiyona, diğer enzim indükleyen ilaçlarla heteroindüksiyona; ayrıca ön tedavi durumu, 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 mikrozomalepoksit 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
Klinik dışı veriler, geleneksel tekli ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemiştir. Ancak, hayvan çalışmaları karbamazepinin teratojenik etkisini dışlamak için yetersizdir.

Rektal Bölgesel Toksisite:
Tavşanlara 2 hafta boyunca günde bir kez rektal yolla uygulanan karbamazepin supozituvarlarının bölgesel tolerabilitesi kontrol hastalarından farklı bulunmamıştır.

Karsinojenisite:
2 yıl boyunca karbamazepin ile tedavi edilen sıçanlarda, dişilerde hepatoselüler tümörler ve erkeklerde benign testiküler tümörler insidansında bir artış gözlenmiştir. Ancak bu gözlemlerin insanlarda karbamazepinin terapötik kullanımı açısından ilgili olduğuna dair bir kanıta rastlanmamıştır.

Genotoksisite:
Çeşitli standart bakteriyel ve memeli mutagenisite çalışmalarında karbamazepinin genotoksik olmadığı bulunmuştur.

Üreme toksisitesi:
Fareler, sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen çeşitli hayvan çalışmalarından kümülatif kanıtlar karbamazepinin insanlar için ilgili dozlarda teratojenik potansiyele sahip olmadığını ya da bunun çok düşük olduğunu göstermektedir. Ancak, hayvan çalışmaları karbamazepinin teratojenik etkisini dışlamak için yeterli değildir. Sıçanlarda yürütülen bir üreme çalışmasında, emzirilen döl 192 mg/kg/günlük maternal dozajda kilo kaybı göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin selüloz
Aerosil 200
Magnezyum stearat
Laktoz anhidrat (inek sütü kaynaklı)
Primojel (sodyum nişasta glikolat)

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 tablet içeren Alu / PVC blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Terra İlaç ve Kimya San. Tic. A.Ş.
İnkilap Mah. Küçüksu Cad. No:109/C Blok
Kat:5 D:20-21 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

193/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 13.02.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ