KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEGRETOL® 100 mg/5 ml oral süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

5 ml (1 ölçek) TEGRETOL oral süspansiyon:

Karbamazepin 100 mg

Yardımcı maddeler:

Bir ölçek (5 ml) oral süspansiyon 6,0 mg metil parahidroksibenzoat, 1,5 mg propil parahidroksibenzoat, % 70'lik sorbitol çözeltisi (875 mg sorbitol),125 mg propilen glikol, 10 mg Avicel RC 581 (selüloz + sodyum CMC) ve 0,40 mg kristal sakkarin sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon

Karamel kokulu, beyaz ve vizkoz süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi - jeneralize tonik-klonik ve parsiyel nöbetler.

Not: TEGRETOL genellikle absans (petit mal) ve miyoklonik nöbetlerde etkili değildir. Ayrıca, anektottal kanıtlar, atipik absansları olan hastalarda nöbet alevlenmesinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Trigeminal nevraljinin paroksismal ağrısı.

Lityum tedavisine yanıt vermeyen hastalarda manik depresif psikozun profilaksisi için.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

TEGRETOL, genellikle iki ya da üç bölünmüş doz halinde, oral yoldan verilir.

TEGRETOL oral süspansiyon kullanılmadan önce çalkalanmalıdır; yemek esnasında, yemekten sonra veya yemek aralarında alınabilir.

Belli dozda TEGRETOL oral süspansiyonla aynı dozda verilen tablet formuna göre daha yüksek doruk plazma düzeyleri elde edildiğinden, tedaviye düşük dozlarda başlanması ve

merkezi sinir sistemi üzerinde baş dönmesi ve letarji gibi yan etkilerden kaçınmak için dozun yavaş yavaş artırılması tavsiye edilir.

Normal tabletlerden oral süspansiyon uygulanmasına geçildiğinde, günde aynı mg doz verilmek kaydıyla, oral süspansiyon daha az miktarda ve daha sık olarak uygulanmalıdır.

Tedaviye başlamaya karar vermeden önce, Han Çinlisi ya da Tayland kökenli hastalar, mümkün olduğu durumlarda HLA-B*1502 için taranmalıdır; çünkü bu alel, şiddetli karbamazepin-ilişkili Stevens-Johnson sendromu riski için kuvvetli bir öngörü faktörüdür (Bölüm 4.4'teki genetik testler ve kutanöz reaksiyonlarla ilgili bilgilere bakınız.).

Epilepsi:

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 TEGRETOL uygulanacağı zaman, bu işlem diğer antiepileptik ilaçla tedavi devam ederken, kademeli olarak yapılmalı veya gerekirse bir önceki ilacın dozu ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2).

TEGRETOL bölünmüş dozlar halinde alınmalıdır; bununla birlikte başlangıçta günde bir ila iki kere 100-200 mg önerilmektedir. Bunu, en iyi yanıt elde edilene kadar yavaş bir artış takip edebilir; sıklıkla günde 800-1200 mg. TEGRETOL oral süspansiyonun dozunun 1200 mg'dan 2000 mg/gün'e kadar arttırılması gereken yetişkin hastalarda, TEGRETOL'ün hızlı salımlı ve uzatılmış salımlı gibi alternatif oral formlarına değiştirilmelidir.

Yaşlı popülasyon (65 yaş ve üzeri): İlaç etkileşimi potansiyeli nedeniyle, yaşlı hastalarda TEGRETOL dozu dikkatli seçilmelidir.

Çocuk ve ergenler: Tüm TEGRETOL formülasyonlarında aşamalı olarak azar azar arttırılan doz kullanılması tavsiye edilir ve bu, her bir hastanın ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Genel Hedef Popülasyon / Erişkinler:

TEGRETOL bölünmüş dozlar halinde alınmalıdır. 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 ortadan kalkıncaya kadar azar azar arttırılmalı (genellikle günde 3-4 kez 200 mg), sonra doz mümkün olan en düşük idame dozuna ulaşıncaya kadar, kademeli olarak azaltılmalıdır. Hastaların büyük kısmında günde 3 ila 4 kere 200 mg'lık bir dozaj ağrısız durumun sürdürülmesi için yeterlidir. Dozaj, mümkün olan en düşük idame düzeyine aşamalı bir şekilde düşürülmelidir. Maksimum önerilen doz 1200 mg/gündür. Ağrı hafiflemesi sağlandığında, tedavinin bir diğer atak meydana gelene kadar kademeli olarak bırakılması denenmelidir.

Yaşlı popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Trigeminal nevraljide dozaj

İlaç etkileşimleri ve farklı antiepileptik ilaç farmakokinetiği nedeniyle TEGRETOL dozajı yaşlı hastalarda dikkatle seçilmelidir.

Yaşlı hastalarda, günde iki kez 100 mg başlangıç dozu önerilir. Günde iki kez 100 mg'lık başlangıç dozu, ağrı ortadan kalkıncaya kadar günlük olarak yavaş yavaş arttırılmalıdır (normal olarak günde 3-4 kere 200 mg). Daha sonra dozaj aşamalı olarak mümkün olan en düşük idame düzeyine düşürülmelidir. Maksimum önerilen doz 1200 mg/gün'dür. Ağrıda rahatlama sağlandığında, bir sonraki atak meydana gelene kadar tedavinin aşamalı bir şekilde bırakılmasına çalışılmalıdır.

Lityum tedavisine yanıt vermeyen hastalarda manik depresif psikozun profilaksisi için

Bölünmüş dozlar halinde verilen günlük 400 mg başlangıç dozu, semptomlar kontrol altına alınana kadar ya da bölünmüş dozlar halinde toplam 1200 mg'a ulaşılana kadar aşamalı şekilde arttırılır. Olağan doz aralığı, bölünmüş dozlar halinde günlük 400-600 mg'dır. TEGRETOL oral süspansiyonun dozunun 1200 mg'dan 1600 mg/gün'e kadar arttırılması gereken yetişkin hastalarda, TEGRETOL'ün hızlı salımlı ve uzatılmış salımlı gibi alternatif oral formlarına değiştirilmelidir.

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:

Günlük dozaj 10-20 mg / kg vücut ağırlığı günlük olarak bölünmüş dozlarda alınır.
1 yaşa kadar: Günde 100 ila 200 mg (günde 5-10 ml oral süspansiyon)
1-5 yaş: Günde 200 ila 400 mg (günde 10-20 ml oral süspansiyon)
5-10 yaş: Günde 400 ila 600 mg (bölünmüş dozlarda alınacak şekilde günde 20-30 ml oral süspansiyon).
10-15 yaş: Günde 600 ila 1000 mg (birkaç bölünmüş dozda alınacak şekilde günde 30-50 ml oral süspansiyon).
> 15 yaş: Günde 800 ila 1200 mg (yetişkin dozuyla aynı).

<u>Maksimum önerilen doz</u>
6 yaşına kadar: 35 mg/kg/gün
6-15 yaş: 1000 mg/gün
> 15 yaş: 1200 mg/gün

Mümkünse, anti-epileptik ajanlar, tek anti-epileptik ajan olarak reçetelenmelidir, ancak, politerapide kullanılırsa, aynı artımlı dozaj paterni önerilmektedir.

Var olan antiepileptik tedaviye TEGRETOL ekleneceği zaman, bu işlem diğer antiepileptik ilacın (ilaçların) dozajları sürdürülerek ya da gerekli olması durumunda dozajlarda ayarlama yapılarak aşamalı bir şekilde gerçekleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Geriyatrik popülasyon:

İlaç etkileşmeleri ve değişik antiepileptik ilaç farmakokinetiklerine bağlı olarak yaşlı hastalarda uygulanacak TEGRETOL dozu dikkatle belirlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Karbamazepine veya yapısal olarak benzerlik gösteren ilaçlara (örneğin, trisiklik antidepresanlar) veya formülasyonun diğer herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılık.
- Atriyoventriküler bloğu olan hastalar
- Geçmişte kemik iliği depresyonu olan hastalar
- Geçmişte hepatik porfirisi olan hastalar. (örn. akut intermitan porfiri, variegate porfirisi, cutanea tarda porfirisi)
- TEGRETOL'ün MAO (mono amin oksidaz) inhibitörleri ile birlikte kullanımı veya son 14 gün içinde MAO kullanmış olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik etkiler:

TEGRETOL kullanımı ile ilişkili olarak aplastik anemi ve agranülositoz bildirilmiştir, ancak bu hastalıkların görülme sıklığının çok düşük olması nedeniyle, TEGRETOL 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 TEGRETOL kullanımı ile ilişkili olarak, trombosit veya lökosit sayısında geçici veya kalıcı bir azalma oluşur. 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.

Hastalar ve akrabaları, dermatolojik veya hepatik reaksiyonların semptomlarının yanı sıra, potansiyel bir hematolojik problemi gösteren erken toksik belirti ve semptomlardan haberdar edilmelidir. Ateş, boğaz ağrısı, kızarıklık/döküntü/kaşıntı, ağız ülserleri, kolay morarma, peteşi veya hemorajik purpura gibi reaksiyonlar görülürse hastaya derhal doktora danışması tavsiye edilmelidir.

Tedavi sırasında beyaz kan hücresi veya trombosit sayısı belirgin bir şekilde düşük olur veya azalırsa, hasta ve tam kan sayımı yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Bununla birlikte, eğer hastada ağır, ilerleyici veya eşlik eden klinik bulgular (örn. ateş veya boğaz ağrısı) ile seyreden lökopeni gelişirse, TEGRETOL ile tedavi kesilmelidir. Ayrıca, önemli düzeyde kemik iliği depresyonu bulguları ortaya çıkarsa, TEGRETOL kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyonu:

Özellikle geçmişinde bir karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda ve yaşlı hastalarda, tedavinin başlangıcında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve TEGRETOL ile tedavi sırasında da bu kontroller periyodik olarak sürdürülmelidir. TEGRETOL, karaciğer fonksiyon bozukluğunda kötüleşme veya aktif karaciğer hastalığı varlığında derhal kesilmelidir.

Karbamazepin alan hastalarda bazı karaciğer fonksiyon testleri, özellikle de gama glutamil transferaz anormal olarak bulunabilir. Bu, muhtemelen hepatik enzim indüksiyonundan kaynaklanmaktadır. Enzim indüksiyonu, ayrıca alkalin fosfataz düzeyinde bir miktar yükselmeye de neden olabilir. Hepatik metabolizma kapasitesindeki bu artışlar karbamazepinin geri çekilmesi için bir gösterge değildir.

Karbamazepine karşı ciddi hepatik reaksiyonlar çok nadir görülür. Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya aktif karaciğer hastalığının işaret ve semptomlarının gelişimi acilen değerlendirilmeli ve değerlendirmenin sonucu beklenirken TEGRETOL ile tedavi askıya alınmalıdır.

İntihar düşüncesi ve davranışı:

Çeşitli endikasyonlarda antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı görüldüğü bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlarla yapılmış randomize, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler karbamazepin için daha yüksek bir risk olasılığını dışlamamaktadır.

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.

Ciddi dermatolojik etkiler:

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

Eğer ciddi deri reaksiyonlarını, örneğin; (SJS, Lyell sendromu/TEN), akla getirecek işaret ve semptomlar görülürse TEGRETOL tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi yöntemleri düşünülmelidir.

Kutanöz reaksiyonlar:

Karbamazepin tedavisi sırasında toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) dahil ciddi ve bazen ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonların, ağırlıklı olarak beyaz ırk popülasyonuna sahip ülkelerde her 10.000 yeni kullanıcıda 1 ila 6 arasında meydana geldiği tahmin edilmektedir. Ancak bazı Asya ülkelerinde riskin yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Farmakogenomik:

Farklı HLA alellerinin hastaların immün aracılı advers reaksiyonlara yatkın hale gelmesinde rolü olduğuna ilişkin kanıtlar artmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

HLA-B*1502 alelli – Han Çinlisi, Tay ve diğer Asyalı popülasyonlar:

Han Çinli ve Tayland kökenli bireylerde HLA-B*1502'nin, karbamazepin ile tedavi edildiklerinde Stevens-Johnson sendromu (SJS) geliştirme riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Han Çinlisi ve Tay popülasyonlarında HLA-B*1502 taşıyıcısının yaygınlığı yaklaşık % 10'dur. Mümkün olduğunda, bu bireyler karbamazepin ile tedaviye başlamadan önce bu alel için taranmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Bu bireylerin testi pozitif sonuç verirse, başka bir tedavi seçeneği olmadıkça karbamazepin başlatılmamalıdır. Test edilip HLA-B*1502 için negatif olduğu bulunan hastalarda düşük bir SJS riski vardır, ancak buna rağmen nadiren reaksiyonlar görülebilir.

Diğer Asya popülasyonlarında karbamazepine bağlı TEN/SJS riskinin arttığını gösteren bazı veriler bulunmaktadır. Bu alelin diğer Asya popülasyonlarındaki (örneğin, Filipinler ve Malezya'da % 15'in üzerinde) prevalansı nedeniyle, risk popülasyonlarında HLA-B*1502'nin varlığına yönelik genetik test yapılması düşünülebilir.

HLA-B*1502 alelinin prevalansı örneğin, örneklenen Avrupa kökenli, Afrikalı, İspanyol/Latin Amerika popülasyonları ile Japon ve Korelilerde göz ardı edilebilir düzeydedir (< % 1).

HLA-A*3101 alelli - Avrupa kökenli ve Japon popülasyonları:

HLA-A*3101'in Avrupa kökenli insanlar ve Japonlarda SJS, TEN, eozinofili ile ilaç döküntüsü (DRESS) veya daha az şiddetli akut jeneralize eksantematöz döküntü (AGEP) veya makülopapüler döküntü dahil olmak üzere karbamazepin kaynaklı kutanöz ilaç reaksiyonlarına neden olma riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösteren bazı veriler vardır (bkz. Bölüm 4.8).

HLA-A*3101 alelinin sıklığı etnik popülasyonlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir ve görülme sıkılığı Avrupa popülasyonunda % 2-5 ve Japon popülasyonunda % 10'dur.

HLA-A*3101 alelinin varlığı, karbamazepine bağlı kutanöz reaksiyonların (çoğunlukla daha az şiddetli) riskinin, genel popülasyonda % 5 olan değerden Kuzey Avrupa kökenli kişiler arasında % 26'ya yükselmesine neden olabilir; yokluğu ise riski % 5'den % 3,8'e düşürebilir.

Karbamazepin tedavisine başlamadan önce HLA-A*3101 taramasını önermeyi destekleyen yeterli veri yoktur.

Avrupa kökenli veya Japon kökenli hastaların HLA-A*3101 aleli için pozitif olduğu biliniyorsa, yararların riskleri aştığı düşünüldüğünde karbamazepin kullanımı düşünülebilir.

Diğer dermatolojik reaksiyonlar:

İzole maküler veya makulopapular ekzantem gibi hafif deri reaksiyonları da görülebilir ve bunlar çoğunlukla geçici ve tehlikesizdir; devam eden tedavi sırasında 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 olabileceği için, hasta yakın gözetim altında tutulmalı ve kullanıma devam edildiğinde reaksiyon kötüleştiği takdirde ilacın derhal kesilmesi düşünülmelidir.

HLA-B*1502 aleli, antikonvülsan aşırı duyarlılık sendromu veya ciddi olmayan döküntü (makulopapüler erüpsiyon) gibi karbamazepinden kaynaklanan daha az şiddetli advers kütanöz reaksiyon riskinin tahmin edilmesini sağlamaz.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu:

TEGRETOL ile döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi raporlarını içeren Sınıf I (ani) aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer bir hastada TEGRETOL ile tedaviden sonra bu reaksiyonlar gelişirse, ilaç kesilmeli ve alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

TEGRETOL, çeşitli kombinasyonlarda ortaya çıkabilen Eozinofili ve Sistemik Semptomlarının Eşlik Ettiği İlaç Döküntüsü (DRESS), DRESS ile ilişkili HHV6'nın yeniden aktivasyonu, ateş, döküntü, vaskülit, lenfadenopati, psödolenfoma, artralji, lökopeni, eozinofili, hepatosplenomegali ve anormal karaciğer fonksiyonu testinin eşlik ettiği gecikmiş çoklu organ aşırı duyarlılık bozukluğu ve kaybolan safra kanalı sendromu (intrahepatik safra kanallarının yıkımı ve kaybolması) dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Diğer organlar da etkilenebilir (örneğin, akciğerler, böbrekler, pankreas, miyokardiyum, kolon) (bkz. Bölüm 4.8).

Genelde, eğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar oluşursa, TEGRETOL derhal kesilmelidir.

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

Karbamazepin ve aromatik antiepileptik ilaçlar (örn. fenitoin, primidon ve fenobarbital) arasında çapraz-aşırı duyarlılık meydana gelebilir.

Nöbetler:

TEGRETOL, tipik ya da atipik absans nöbetlerini de içeren, karma (mixed) nöbetleri olan hastalarda, dikkatle kullanılmalıdır. Tüm bu durumlarda TEGRETOL nöbetleri alevlendirebilir. Nöbetlerin alevlenmesi durumunda TEGRETOL kesilmelidir.

Oral bir formülasyondan supozituvarlara geçiş sırasında nöbet sıklığında bir artış meydana gelebilir.

Doz azaltılması ve ilacın bırakılması:

TEGRETOL'ün ani kesilmesi nöbetleri tetikleyebileceği için, karbamazepin kademeli olarak kesilmelidir. Eğer epilepsili bir hastada TEGRETOL tedavisinin aniden kesilmesi zorunlu ise, başka bir antiepileptik ilaca geçiş, uygun bir ilaç tedavisi sürdürülürken yapılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

Karbamazepin gebe bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. Doğum öncesi karbamazepin, majör konjenital malformasyonlar ve diğer olumsuz gelişim sonuçları için riskleri artırabilir (bkz. Bölüm 4.6).

Karbamazepin, alternatif uygun tedavi seçeneklerinin dikkatlice değerlendirilmesinin ardından faydanın risklere ağır bastığına karar verilmedikçe çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, gebelik sırasında karbamazepin kullanmaları durumunda fetüs için potansiyel risk konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadında karbamazepin ile tedaviye başlanmadan önce gebelik testi yapılması düşünülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve tedavinin durdurulmasının ardından en az iki hafta boyunca yüksek etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Enzim indüksiyonu nedeniyle, karbamazepin hormonal kontraseptiflerin terapötik etkisinin başarısız olmasına neden olabilir; bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara diğer etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanımı konusunda danışmanlık sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, gebelik öncesinde ve doğum kontrolü kesilmeden önce alternatif tedavilere geçmeyi görüşmek üzere gebelik planladıkları anda hekimlerine danışmaları gerektiği konusunda rehberlik sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, gebe kalırlarsa veya gebe olabileceklerini düşünüyorlarsa ve karbamazepin alıyorlarsa derhal doktora başvurmaları konusunda danışmanlık sağlanmalıdır.

Endokrinolojik etkiler:

Hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda TEGRETOL alındığında ani kanama görüldüğü bildirilmiştir. Hormonal kontraseptiflerin güvenilirliği TEGRETOL'den olumsuz etkilenebilir ve doğurganlık potansiyeli olan kadınlara TEGRETOL alırken doğum kontrolünün alternatif şekillerini kullanmaları önerilmelidir.

TEGRETOL alan ve hormonal kontrasepsiyona gerek duyan hastalar, en az 50 mcg östrojen içeren bir preparat almalı veya alternatif bir hormonal olmayan kontrasepsiyon yönteminin kullanımı düşünülmelidir.

Plazma Düzeylerinin Kontrol Edilmesi

Karbamazepinin dozu ve plazma düzeyleri ve plazma düzeyleri ile klinik etkililiği veya tolerabilitesi arasındaki korelasyon oldukça zayıf olmasına rağmen aşağıda sıralanan durumlarda plazma düzeylerinin izlenmesi yararlı olabilir: Nöbet sıklığında belirgin artış/hasta uyuncunun doğrulanması; gebelik; çocukların veya ergenlerin (adölesanların) tedavisi; şüpheli emilim bozuklukları; birden fazla ilaç kullanıldığında şüpheli toksisite (bkz. Bölüm 4.5).

Önlemler:

TEGRETOL, yalnızca kritik bir fayda-risk değerlendirmesinden sonra ve kalp, karaciğer veya böbrek hasarı öyküsü, diğer ilaçlara karşı advers hematolojik reaksiyonlar veya TEGRETOL ile tedavisi kesintiye uğramış hastalarda yakın takip altında reçete edilmelidir.

Böbrek fonksiyonu:

Başlangıçta ve periyodik tam idrar tahlili ve kan üre azotu tayinleri önerilir.

Hiponatremi:

Hiponatreminin karbamazepin ile meydana geldiği bilinmektedir. Düşük sodyum ile ilişkili önceden renal bozukluğu olan hastalarda veya eşzamanlı olarak sodyum düşürücü tıbbi ürünler ile tedavi edilen hastalarda (örn., diüretikler, uygun olmayan ADH 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 uygun olabilir. Hiponatremi gözlenirse, klinik açıdan gerekli olduğunda su kısıtlaması önemli bir telafi edici önlemdir.

Hipotiroidizm:

Karbamazepin, hipotiroidi hastalarında tiroid replasman tedavisi dozunda bir artış gerektiren enzim indüksiyonu yoluyla tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu nedenle tiroid replasman tedavisinde dozu ayarlamak üzere tiroid fonksiyonu takibi önerilmektedir.

Antikolinerjik etkiler:

TEGRETOL hafif antikolinerjik aktivite gösterir, bu nedenle intraoküler basıncı artmış ve üriner retansiyonu olan hastalar tedavi sırasında yakından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Psikiyatrik etkiler:

Latent bir psikozun aktivasyonu olasılığı ile yaşlı hastalarda bilinç bulanıklığı veya ajitasyon olasılıkları dikkate alınmalıdır.

Etkileşimler:

CYP3A4 inhibitörleri veya epoksit hidrolaz inhibitörlerinin karbamazepin ile eşzamanlı olarak uygulanması, advers reaksiyonları indükleyebilir (karbamazepin veya karbamazepin-10,11 epoksit plazma düzeylerinde artış). TEGRETOL düzeyi uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.

CYP3A4 indükleyicilerinin karbamazepin ile eşzamanlı olarak uygulanması, karbamazepinin plazma konsantrasyonlarını ve terapötik etkisini azaltırken, CYP3A4 indükleyicisinin bırakılması, karbamazepin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. TEGRETOL dozunun ayarlanması gerekebilir.

Karbamazepin, CYP3A4 ve karaciğerdeki diğer faz I ve faz II enzim sistemleri için potent bir indükleyici olduğu için, esas olarak CYP3A4 ile metabolize edilen eşzamanlı ilaçların plazma konsantrasyonlarını, metabolizmalarını indükleyerek azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Düşmeler:

TEGRETOL tedavisi, düşmelere ve dolayısıyla kırılmalar veya diğer yaralanmalara neden olabilecek ataksi, sersemlik hali, somnolans, hipotansiyon, konfüzyon durumu, sedasyon ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu etkileri şiddetlendirebilecek hastalıkları, durumları

olan veya ilaçlar kullanan ve uzun süreli TEGRETOL tedavisi gören hastalar için düşmenin tam bir risk değerlendirmesi, tekrarlı olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

TEGRETOL oral süspansiyon propil parahidroksibenzoat, metil parahidroksibenzoat, sorbitol ve propilen içerir:

Sorbitol: Bu ilaç, her mililitrede 175 mg/ml'ye eşdeğer 175 mg sorbitol içerir. Kalıtsal fruktoz intoleransı (HFI) olan hastalar bu ilacı almamalıdır ve bu hastalara bu ilaç verilmemelidir. Sorbitol, gastrointestinal rahatsızlığa ve hafif laksatif etkiye neden olabilir.

Propilen glikol: Bu ilaç, her 100 mg/5 ml'de 125 mg propilen glikol içerir ve bu, ml başına 25 mg'a eşdeğerdir. Etanol gibi alkol dehidrojenazın herhangi bir substratı ile birlikte uygulama, yenidoğanlarda ciddi yan etkilere neden olabilir.

Parahidroksibenzoatlar: Bu ilaç, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilen propil parahidrosibenzoat ve metil parahidrosibenzoat içerir.

Bu ilaç, mililitre (mL) başına 1 mmol'den daha az sodyum (23 mg) içerir. Yani esasen 'sodyum içermez'.

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 indükleyicinin 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 metabolizmalarının indüksiyonu yoluyla esas olarak 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

TEGRETOL'ün monoamin-oksidaz inhibitörleriyle (MAOI'leriyle) birlikte kullanılması uygun değildir; TEGRETOL uygulamasından en az 2 hafta önce ya da klinik durum izin verirse, daha da uzun bir süre önce MAOI'ler bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karbamazepin plazma düzeylerini yükselten bileşikler:

Kanda karbamazepin plazma düzeylerinin yükselmesi istenmeyen etkilere (Örneğin, sersemlik, uyuşukluk, ataksi, çift görme gibi) neden olabileceği için, aşağıdaki bileşiklerle beraber kullanılırken TEGRETOL dozu duruma göre ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.

Analjezik, antiinflamatuvar ilaçlar: Dekstropropoksifen

Androjenler: Danazol

Antibiyotikler: Makrolid antibiyotikler (örn: eritromisin, klaritromisin), siprofloksasin

Antidepresanlar: Fluoksetin, fluvoksamin, trazodon, paroksetin

Antiepileptikler: Vigabatrin

Antifungaller: Azoller (örn: itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Vorikonazol veya itrakonazol ile tedavi edilen hastalarda başka anti-konvülsanlar önerilebilir.

Antipsikotikler: Olanzapin

Antitüberküloz ilaçlar: İzoniyazid

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

Karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamid

Kardiyovasküler ilaçlar: Verapamil, diltiazem

Gastrointestinal ilaçlar: Muhtemelen simetidin, omeprazol

Diğer etkileşimler: Greyfurt suyu, nikotinamid (sadece yüksek dozda)

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

Plazmada yükselmiş karbamazepin-10,11-epoksit düzeyleri advers reaksiyonlara (örneğin baş dönmesi, sersemlik, ataksi, diplopi) neden olabildiği için, aşağıda tanımlanan maddelerle eş zamanlı olarak kullanıldığı takdirde TEGRETOL dozu uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir:

Antiepileptikler: Ketiapin, progabid, valproik asit, valnoktamid, valpromid, primidon, brivarasetam.

Karbamazepin plazma düzeylerini azaltabilen bileşikler:

Aşağıdaki bileşiklerle beraber kullanılırken TEGRETOL dozu duruma göre ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.

Antiepileptikler: Okskarbazepin, 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, ayrıca kısmen çelişkili bilgilere rağmen muhtemelen klonazepam

Antineoplastikler: Sisplatin veya doksorubisin

Antitüberküloz ilaçlar: Rifampisin

Bronkodilatörler veya anti-astmatik ilaçlar: Teofilin, aminofilin

Dermatolojik ilaçlar: İzotretinoin

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

TEGRETOL'ün 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 (uzun vadeli karbamazepin ve parasetamol (asetaminofen) uygulaması hepatotoksisite ile ilişkilendirilebilir), tramadol

Antibiyotikler: Doksisiklin, rifabutin

Antikoagülanlar: Oral antikoagülanlar (varfarin, asenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban ve edoksaban)

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

Antiemetik: Aprepitant

Antiepileptikler: Klobazam, klonazepam, etosüksimid, eslikarbazepin, primidon, valproik asit, lamotrijin, okskarbazepin, tiagabin, topiramat, zonisamid.

Fenitoin intoksikasyonu ve subterapötik karbamazepin konsantrasyonlarından kaçınmak için, 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-konvülsanlar önerilebilir.

Antihelmintikler: Albendazol

Antineoplastikler: İmatinib, siklofosfamid, lapatinib, temsirolimus

Antipsikotikler: Haloperidol, klozapin, bromperidol, olanzapin, ketiapin, risperidon, aripiprazol, paliperidon

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

Anksiyolitikler: Alprazolam

Bronkodilatörler veya anti-astmatik ilaçlar: Teofilin

Kontraseptifler: Hormonal kontraseptifler (başka kontraseptif yöntemler düşünülmelidir)

Kardiyovasküler ilaçlar: Kalsiyum kanal blokörleri (dihidropiridin grubu) (örn. felodipin), digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin

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

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.

Lityum ve karbamazepinin birlikte kullanımı, lityum plazma konsantrasyonları terapötik aralık içinde olmasına rağmen nörotoksisitede artışa neden olabilir. Karbamazepinin metoklopramid veya majör trankilizanlar (örn. haloperidol, tioridazin) ile kombine kullanımı da nörolojik yan etkilerde artışa neden olabilir.

TEGRETOL'ün bazı diüretiklerle (hidroklorotiyazid, furosemid) birlikte kullanımı semptomatik hiponatremiye neden olabilir.

Karbamazepin nondepolarizan kas gevşeticilerin (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 düşürebilir ve bu durum tromboz riski taşımaktadır. Bu nedenle, eğer eşzamanlı kullanım gerekliyse, tromboz belirtilerine yönelik yakın izleme yapılması önerilmektedir.

Serolojik test ile etkileşim

Karbamazepin, etkileşim nedeniyle HPLC analizinde yanlış pozitif perfenazin konsantrasyonlarının ölçülmesine neden olabilir.

Karbamazepin ve 10,11-epoksit metaboliti, floresans polarize immünoanaliz yönteminde yanlış pozitif trisiklik antidepresan konsantrasyonu ölçülmesine neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Karbamazepin, alternatif uygun tedavi seçeneklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin ardından potansiyel faydanın risklere ağır bastığına karar verilmedikçe çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Kadın, gebelik sırasında karbamazepin kullanması durumunda fetüse potansiyel zarar verme riski ve dolayısıyla herhangi bir gebeliğin planlanmasının önemi konusunda tam olarak bilgilendirilmeli ve bu riski anlamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda karbamazepin ile tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılması düşünülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinin ardından en az iki hafta boyunca yüksek etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Enzim indüksiyonu nedeniyle, karbamazepin hormonal kontraseptiflerin terapötik etkisinin başarısız olmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5), bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara diğer etkili doğum kontrol yöntemlerin kullanımı konusunda danışmanlık sağlanmalıdır. En az bir etkili doğum kontrol yöntemi (rahim içi araç gibi) veya bir bariyer yöntemi de dahil olmak üzere iki tamamlayıcı doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Doğum kontrol yöntemi seçilirken her vakada bireysel koşullar değerlendirilmeli ve hasta da tartışmaya dahil edilmelidir.

Gebelik dönemi

Genel olarak antiepileptik tıbbi ürünlerle ilgili riskler:

Antiepileptik tedavi alan çocuk doğurma potansiyeline sahip tüm kadınlara ve özellikle gebelik planlayan ve gebe olan kadınlara hem nöbetlerin hem de antiepileptik tedavinin fetüs üzerindeki potansiyel risklerine ilişkin uzman tıbbi tavsiyesi verilmelidir.

Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Çünkü bu durum kadın ve doğmamış çocuk için ciddi sonuçlar doğurabilecek nöbetlere yol açabilir.

Gebelikte epilepsi tedavisi için mümkün olduğunca monoterapi tercih edilir çünkü birden fazla AEİ ile tedavi, ilişkili AEİ'lere bağlı olarak monoterapiye göre daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkili olabilir.

Karbamazepin ile ilgili riskler:

Karbamazepin insanlarda plasentayı geçer. Gebelik kayıtlarından ve kohort çalışmalarından elde edilen epidemiyolojik veriler, gebeliğin ilk üç ayı sırasında karbamazepin ile tedavi edilen epilepsili annelerden doğan çocukların majör konjenital malformasyon riskinin arttığını göstermiştir. Karbamazepin ile ilişkili olarak bildirilen majör konjenital malformasyonların en yaygın türleri arasında spina bifida dahil nöral tüp defektleri, yarık dudak/damak dahil kraniyofasiyal defektler, kardiyovasküler malformasyonlar, hipospadias

dahil genitoüriner sistem defektleri, iskelet malformasyonları ve çeşitli vücut sistemlerini içeren anomaliler yer almaktadır. Bir meta-analizden (kayıtlar ve kohort çalışmaları dahil) veriler, gebeliğin ilk üç ayı sırasında karbamazepin monoterapisine maruz kalan epileptik kadınların çocuklarının % 4,93'ünün (% 95 CI: 3,84-6,16), genel popülasyondaki yaklaşık % 2-3'lük orana kıyasla konjenital malformasyonlardan muzdarip olduğunu göstermiştir. Gebelik sırasında karbamazepin kullanan kadınların çocuklarında nöral tüp defektleri (spina bifida), yarık dudak/damak gibi kraniyofasiyal defektler, kardiyovasküler malformasyonlar, hipospadias, parmak hipoplazisi, mikrosefali ve çeşitli vücut sistemlerini içeren diğer anomaliler gibi malformasyonlar bildirilmiştir. Bu malformasyonlar için özel doğum öncesi sürveyans önerilmektedir.

Epidemiyolojik bir çalışmadan elde edilen veriler, hamilelik sırasında antiepileptik ilaçlar (karbamazepin dahil) alan gebe kadınlarda, epilepsili maruz kalmamış hamile kadınlara kıyasla, bebeklerin gebelik yaşına göre küçük doğma riskinin (potansiyel olarak fetal büyüme kısıtlaması ile ilişkili) arttığını göstermektedir.

Gebelik sırasında tek başına veya diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon halinde karbamazepin ile tedavi edilen epilepsili kadınlardan doğan çocuklar arasında nörogelişimsel bozukluklar (gelişimsel gecikme, Otizm spektrum bozukluğu, Zihinsel engellilik, DEHB vb.) bildirilmiştir. Gebelik sırasında karbamazepine maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riski ile ilgili çalışmalar çelişkilidir ve bir risk göz ardı edilemez.

Karbamazepin, alternatif uygun tedavi seçeneklerinin dikkatlice değerlendirilmesinin ardından faydanın risklere ağır bastığına karar verilmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Kadın, gebelik sırasında karbamazepin almanın riskleri konusunda tam olarak bilgilendirilmeli ve bu riskleri anlamalıdır.

Kanıtlar, karbamazepin ile malformasyon riskinin doza bağımlı olabileceğini, yani günde < 400 mg dozda, malformasyon oranlarının daha yüksek karbamazepin dozlarına göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanarak, alternatif bir tedavi seçeneği uygun değilse ve karbamazepin ile tedaviye devam edilirse, monoterapi ve en düşük etkili karbamazepin dozu kullanılmalıdır ve plazma seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir. Nöbet kontrolü sağlandığı sürece plazma konsantrasyonu 4 ila 12 mikrogram/mL arasında terapötik aralığın alt tarafında tutulabilir.

Karbamazepin gibi bazı antiepileptik ilaçların serum folat düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu eksiklik, tedavi edilen epileptik kadınların çocuklarında doğum kusurlarının görülme sıklığının artmasına katkıda bulunabilir.

Gebelik öncesinde ve sırasında folik asit takviyesi önerilmektedir. Yenidoğanda kanama bozukluklarını önlemek için, gebeliğin son haftalarında anneye ve yenidoğana K1 vitamini verilmesi de önerilmiştir.

Eğer bir kadın gebe kalmayı planlıyorsa, gebe kalmadan önce ve doğum kontrolü kesilmeden önce uygun alternatif tedaviye geçmek için tüm çabalar gösterilmelidir. Eğer bir kadın karbamazepin alırken gebe kalırsa, karbamazepin tedavisinin yeniden değerlendirilmesi ve alternatif tedavi seçeneklerinin dikkate alınması için bir uzmana yönlendirilmelidir.

Yenidoğanda:

Maternal TEGRETOL ve eşzamanlı diğer antikonvülsan ilaç kullanımıyla ilişkili olarak görülen az sayıda olguda yenidoğan nöbetleri ve/veya solunum sıkıntısı bildirilmiştir. Ayrıca maternal TEGRETOL kullanımıyla ilgili olarak yenidoğanlarda kusma, diyare ve/veya beslenmede azalmaya ilişkin etkilerin görüldüğü az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar yenidoğan yoksunluk sendromunu gösteriyor olabilir.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Risk özeti

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

Antenatal dönemde veya emzirme sırasında karbamazepine maruz kalmış yenidoğanlarda 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

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Özellikle TEGRETOL ile tedaviye başlandığında veya başlangıç dozu çok yüksekse veya yaşlı hastalar tedavi edilirken bazı özel, örneğin santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler (baş dönmesi, 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 dozun geçici bir süre azaltılmasından sonra azalır/ortadan kalkar. Santral sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkiler nispeten doz aşımına veya plazma düzeylerindeki dalgalanmaya bağlı olarak meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda plazma düzeylerinin izlenmesi ve günlük dozun daha küçük (yani 3-4) parçalı dozlara bölünmesi önerilir.

Klinik çalışmalardaki advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfı tarafından listelenmiştir. Her bir sistem organı sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen

reaksiyonlar ilk önce verilecek şekilde, sıklığa göre sıralanmaktadır. Her sıklık grubunda, advers ilaç reaksiyonları, azalan ciddiyeti sırasına göre sunulmaktadır. Ek olarak, her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki kurallara (CIOMS III) dayanmaktadır: 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 tahmin edilemiyor.).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor**: İnsan herpes virüsü 6 enfeksiyonu reaktivasyonu.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Eozinofili, trombositopeni

Seyrek: Lökositoz, lenfadenopati

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni, alyuvar aplazisi, anemi, megaloblastik anemi, retikülositoz, hemolitik anemi

Bilinmiyor: Kemik iliği depresyonu.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: 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 duyarlık. Diğer organlar (örn. karaciğer, akciğerler, böbrekler, pankreas, miyokard, kolon gibi) da etkilenebilirler

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, hipogammaglobulinemi.

Bilinmiyor**: Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile İlaç Döküntüsü (DRESS).

Endokrin hastalıkları

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, galaktore

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Folat eksikliği, iştah azalması

Çok seyrek: Akut porfiri (akut intermitan porfiri ve variegate porfiri), akut olmayan porfiri (porfiria kutanea tarda)

Bilinmiyor: Hiperamonyemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar (görsel veya işitsel), depresyon, huzursuzluk, agresif davranışlar, ajitasyon, konfüzyon durumu.

Çok seyrek: Psikozun aktivasyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik/baş dönmesi, ataksi, somnolans

Yaygın: Baş ağrısı, çift görme

Yaygın olmayan: İstem dışı anormal hareketler (tremor, kas seyirmesi, distoni, tikler gibi), nistagmus

Seyrek: Diskinezi, göz hareketinde bozukluklar, konuşma bozuklukları (dizartri veya telaffuz bozukluğu gibi), koreoatetosis, periferik nöropati, paresteziler, parezi

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom, miyoklonus ve periferal eozinofili ile aseptik menenjit, disguzi (tat alma bozukluğu)

Bilinmiyor**: Sedasyon, hafıza bozukluğu

Göz hastalıkları

Yaygın: Akomodasyon bozuklukları (bulanık görme gibi)

Çok seyrek: Lenste opaklaşmalar, konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: İşitme bozuklukları, (örn., kulak çınlaması, hiperakuzi, hipoakuzi, meyil algılamasında değişim)

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak ileti bozuklukları

Çok seyrek: Bradikardi, aritmiler, senkopla birlikte atriyoventriküler-blok, konjestif kardiyak yetmezlik, şiddetlenmiş koroner arter hastalığı

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon veya hipotansiyon

Çok seyrek: Dolaşım kollapsı, embolizm (örn., pulmoner emboli), tromboflebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Ağız kuruluğu, supozituvarlar ile rektal iritasyon olabilir.

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon

Seyrek: Karın ağrısı

Çok seyrek: Glossit, stomatit, pankreatit

Bilinmiyor**: Kolit

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Çok seyrek: Granülomatöz karaciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Ürtiker, şiddetli dermatit alerjisi olabilir

Yaygın olmayan: Eksfolyatif dermatit

Seyrek: Sistemik lupus eritematozus, kaşıntı

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonları, multiform eritem, nodüler eritem, pigmentasyon bozuklukları, purpura, akne, hiperhidroz, kıllanma, alopesi

Bilinmiyor**: Akut Jeneralize Eksantematöz Döküntü (AGEP)**, likenoid dermatit, onikomadezis.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kaslarda zayıflık

Çok seyrek: Artralji, miyalji, kas spazmları, osteomalazi/osteoporoza neden olan kemik metabolizması bozuklukları (plazma kalsiyum düzeyinde ve kan 25-hidroksi-kolekalsiferol düzeyinde azalma)

Bilinmiyor**: Kırık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Tubulointerstisyel 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 ve/veya hareketinde azalmayla birlikte)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Çok yaygın: Gama-glutamiltransferaz düzeylerinde klinik durumla bağdaşmayan yükselme (karaciğer enzim indüksiyonuna bağlı).

Yaygın: Kan alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme

Yaygın olmayan: 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: Kemik yoğunluğunda azalma.

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor**: Düşme (TEGRETOL tedavisi ile indüklenen ataksi, baş dönmesi, somnolans, hipotansiyon, konfüzyon, sedasyon ile ilişkili) (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Karbamazepin ile uzun süreli tedavi gören hastalarda azalmış kemik mineral yoğunluğu, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar bildirilmiştir. Karbamazepinin kemik metabolizmasını etkileme mekanizması aydınlığa kavuşturulmamıştır.

Genetik işaretleyiciler ile SJS, TEN, DRESS, AGEP ve makulopapular deri döküntüsü gibi kutanöz ADR'lerin ortaya çıkışı arasındaki ilişkiye dair kanıtlar artmaktadır. Japon ve Avrupa kökenli hastalarda, bu reaksiyonların karbamazepin kullanımı ve HLA-A*3101 aleli varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir başka belirteç olan HLA-B*1502'nin, Han Çinlisi, Taylandlı ve kökenleri bazı diğer Asya ülkelerine dayanan kişilerde SJS ve TEN ile kuvvetli bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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

TEGRETOL'ün aşırı dozuna bağlı bulgu ve belirtiler genellikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve Bölüm 4.8'de bahsedilen advers ilaç reaksiyonları ile ilgilidir.

Santral sinir sistemi: Santral sinir sistemi depresyonu; oryantasyon bozukluğu, bilinç düzeyinde azalma, uyku hali, ajitasyon, halüsinasyon, koma, bulanık görme, konuşma 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, zaman zaman hipertansiyon, QRS kompleksinde genişleme ile birlikte iletim bozukluğu; kalp durması ile birlikte senkop.

Gastrointestinal sistem: Kusma, midenin boşalmasında gecikme, bağırsak hareketliliğinde azalma.

Kas-iskelet sistemi: Karbamazepin toksisitesi ile ilişkili rabdomiyolizin bildirildiği bazı vakalar bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonu: İdrar retansiyonu, oligüri veya anüri; sıvı retansiyonu, karbamazepinin ADH benzeri etkisine bağlı su entoksikasyonu.

Laboratuvar bulguları: Hiponatremi, olası metabolik asidoz, olası hiperglisemi, kas kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış.

Tedavi

Spesifik bir antidotu yoktur. Tedaviye hastanın klinik durumuna göre başlanmalıdır. Hasta hastaneye sevk edilmelidir. Karbamazepin ile zehirlenmeyi doğrulamak ve aşırı doz düzeyini saptamak için plazma konsantrasyonu ölçülmelidir.

Mide boşaltılır, gastrik lavaj yapılır ve aktif kömür verilir. Mide boşaltılmasında geç kalınması, emilimde gecikme ile sonuçlanabilir. Bu durum, zehirlenme sonrası iyileşme sırasında nüksetmeye neden olabilir. Yoğun bakım ünitesinde destekleyici tıbbi bakım uygulanmalı, kardiyak izleme yapılmalı ve elektrolit dengesi dikkatle düzeltilmelidir.

Özel öneriler

Aktif kömür ile hemoperfüzyon önerilir. Hemodiyaliz, karbamazepinin doz aşımının yönetiminde etkili bir tedavi yaklaşımıdır.

Aşırı doza bağlı zehirlenmenin 2. ve 3. gününde ilacın emilimindeki gecikme nedeniyle semptomların tekrarlaması ve şiddetlenmesi öngörülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler/Karboksamid türevleri

ATC kodu: N03AF01

Farmakodinamik:

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.

Etki mekanizması:

TEGRETOL'ün 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. Sodyum kanallarının kullanım ve voltaja bağlı blokajı yoluyla depolarize nöronlarda, sodyuma bağlı aksiyon potansiyellerinin yinelenen ateşlenmesinin önlenmesinin ana etki mekanizması olabileceği düşünülebilir.

Glutamat salınımının azalması ve nöronal membranların stabilizasyonu antiepileptik etkilerden sorumlu olabilirken, dopamin ve noradrenalin turnoveri üzerindeki depresan etkisi, karbamazepinin antimanik özelliklerinden sorumlu olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Karbamazepin tabletlerden hemen hemen tamamen, ancak nispeten daha yavaş emilir. Konvansiyonel tabletler, tek oral dozları takiben 12 saat içinde (oral süspansiyon 2 saat) değişmemiş maddenin ortalama pik plazma konsantrasyonlarını verir. Emilen etken madde miktarı açısından oral dozaj formları arasında klinik olarak anlamlı bir fark yoktur. Tek bir 400 mg karbamazepin (tablet) oral dozundan sonra, plazmada değişmemiş karbamazepinin ortalama pik konsantrasyonu yaklaşık 4,5 µg/ml'dir.

TEGRETOL'ün çeşitli oral formülasyonlarının biyoyararlanımının % 85-100 arasında olduğu gösterilmiştir.

Besin alımının, TEGRETOL'ün dozaj formundan bağımsız olarak, absorpsiyon oranı ve derecesi üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

Karbamazepinin farklı preparatlarının biyoyararlanımı değişiklik gösterebilir; etkide azalma veya ani nöbet riskinden ya da aşırı yan etkilerden kaçınmak için, formülasyonun değiştirilmesinden sakınmak mantıklı olabilir.

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

Karbamazepinin farklı preparatlarının biyoyararlanımı değişiklik gösterebilir; etkide azalma veya ani nöbet riskinden ya da aşırı yan etkilerden kaçınmak için, formülasyonun değiştirilmesinden sakınmak mantıklı olabilir.

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 saptanan 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. Ana metabolitleri 10, 11-trans-diol türevi ve bunun glukuronid konjugatı meydana gelir.

Sitokrom P450 3A4, karbamazepinden karbamazepin-10, 11 epoksit oluşumundan sorumlu olan ana izoformu olarak tanımlanmıştır. İnsanda 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 yoldan tek doz karbamazepin verildikten sonra ilacın yaklaşık olarak % 30'u, epoksid yolağının son ürünleri olarak idrarda bulunur.

Karbamazepin için diğer önemli biyotransformasyon yolakları, çeşitli monohidroksile bileşiklerin yanı sıra UGT2B7 tarafından üretilen karbamazepinin N-glukuronid metabolitinin oluşumuna yol açar.

Eliminasyon:

Oral yoldan verilen tek dozun ardından, değişmemiş karbamazepinin eliminasyon yarılanma ömrü, yaklaşık olarak 36 saattir. Ancak, tekrarlanan uygulamadan sonra tedavi süresine bağlı olarak 16-24 saattir (hepatik mono-oksijenaz sisteminin otoindüksiyonu). Diğer enzim indükleyici ilaçlarla (fenitoin, fenobarbital gibi) eş zamanlı tedavi gören hastalarda ortalama 9-10 saatlik yarı ömür değerleri bulunmuştur.

Plazmadaki 10, 11-epoksit metabolitinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü, epoksidin tek oral doz uygulamasını takiben yaklaşık olarak 6 saattir.

Oral yoldan tek doz 400 mg karbamazepin verilmesinin ardından ilacın % 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

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

Özel popülasyonlar

Pediatrik popülasyonlar (18 yaş altı):

Karbamazepin eliminasyonunun daha yüksek olması nedeniyle, çocuklar, terapötik konsantrasyonları sürdürmek için yetişkinlerden daha yüksek dozlarda karbamazepine (mg/kg olarak) ihtiyaç duyabilir.

Yaşlı popülasyon (65 yaş ve üzeri):

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

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda karbamazepinin farmakokinetiği ile ilgili veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel tekli ve tekrarlanan doz toksisitesi, bölgesel (lokal) tolerans, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemiştir. Ancak, hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmaları karbamazepinin insanlardaki teratojenik etkisini dışlamak için yetersizdir.

Karsinojenite:

İki yıl süreyle karbamazepin ile tedavi edilen sıçanlarda, dişilerde hepatoselüler tümörler ve erkeklerde benign testiküler tümör sıklığında bir artış gözlenmiştir. Ancak, bu gözlemlerin insanlarda karbamazepinin terapötik kullanımıyla herhangi bir ilgisi olduğuna dair bir kanıta rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi:

Hayvan verileri

Fareler, sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çeşitli hayvan çalışmalarından elde edilen kümülatif kanıtlar, karbamazepinin insan için ilgili dozlarda teratojenik potansiyeli olmadığını veya çok az olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları karbamazepinin teratojenik etkisini dışlamak için yetersizdir.

Yayınlanmış çalışmalar karbamazepinin sıçanlarda ve farelerde teratojen olduğunu (kraniyofasiyal ve ekstremite malformasyonları) ve farelerdeki etkilerin klinik olarak ilgili dozlarda rapor edildiğini göstermektedir.

Açık literatürde kemirgenlerde yapılan çok sayıda çalışmada intrauterin büyüme kısıtlamaları (örn. baş-popo mesafesinde azalma), iskelet kemikleşmesinde gecikme ve fetal ağırlıklarda azalma bildirilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir üreme çalışmasında, emzirilen yavrular 192 mg/kg/gün maternal dozda kilo alımında azalma göstermiştir.

Açık literatürde yayınlanan kemirgen çalışmalarında, gebelik sırasında karbamazepine maruz kalan yavruların beyinlerinde nörodejeneratif değişiklikler olduğuna dair bazı raporlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, çalışma tasarımındaki sınırlamalar, bu bulguların toksikolojik öneminin ve klinik ilgisinin belirsiz olduğu anlamına gelmektedir.

Fertilite:

Kronik toksisite çalışmalarında, karbamazepin alan sıçanlarda dozla ilişkili testiküler atrofi ve aspermatojenez meydana gelmiştir. Bu etki için güvenlilik aralığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Avicel RC 581(selüloz + sodyum CMC)
- Karamel aroma 52929 A
- Metil paraben (Metil parahidroksibenzoat)
- Natrosol 250 G (hidroksietil selüloz 300 mpas)
- Distile propilen glikol (1,2 propandiol)
- Polietilen glikol 400 stearat
- Propil paraben (Propil parahidrosibenzoat)
- Kristal sakkarin sodyum
- Sorbik asit
- Sorbitol çözeltisi (%70)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Emniyet kapaklı, 100 ml lik renkli cam şişelerde.

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

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak
Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27
Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

147/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22 Şubat 1989

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

……..