

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEGRETOL® % 2 şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

5 ml (1 ölçek) TEGRETOL şurup:

Karbamazepin 100 mg

Yardımcı maddeler:

Bir ölçek (5 ml) şurup 6,0 mg metil parahidroksibenzoat, 1,5 mg propil parahidroksibenzoat ve 1250 mg %70lik sorbitol çözeltisi (875 mg sorbitol) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

TEGRETOL %2 Şurup beyaz, vizkoz süspansiyon ve karamel kokulu bir şuruptur.

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.

TEGRETOL hem monoterapi hem de kombine tedavi için uygundur.

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

- Akut mani ve bipolar afektif bozuklukları önlemek ve nüks etmesini azaltmak için idame tedavisi.
- Alkolü bırakma (alkol yoksunluk) sendromu.
- İdiyopatik trigeminal nevrалji ve multipl skleroza bağlı (tipik veya atipik) trigeminal nevrалji. İdiyopatik glossofaringeal nevrалji.

- Ağrılı diyabetik nöropati.
- Santral Diabetes insipidus. Nörohormonal kökenli poliüri ve polidipsi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

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

TEGRETOL şurup (1 ölçek=5 ml=100 mg ; 1/2 ölçek=2.5 ml=50 mg) özellikle tabletleri yutmakta güçlük çeken hastalar için veya başlangıç dozunun dikkatli bir şekilde ayarlanması gereken durumlarda uygun bir formdur.

Belli dozda TEGRETOL şurupla aynı dozda verilen tablet formuna göre daha yüksek doruk plazma düzeyleri elde edildiğinden, tedaviye düşük dozlarda başlanması ve yan etkilerden kaçınmak için dozun yavaş yavaş artırılması tavsiye edilir.

Normal tabletlerden şurup uygulanmasına geçildiğinde, günde aynı mg doz verilmek kaydıyla, şurup daha az miktarda ve daha sık olarak uygulanmalıdır (örn. günde 2 kez tablet vermek yerine günde 3 kez şurup verilmesi).

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

Epilepsi:

Mümkünse, TEGRETOL monoterapi şeklinde uygulanmalıdır.

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

Plazma düzeylerinin tayini, optimum dozun belirlenmesine yardımcı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Antiepileptik tedavi gören hastaya 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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Erişkinler:

Tedaviye günde 1-2 kez 100-200 mg ile başlanır. Daha sonra doz optimum cevap alınıncaya kadar yavaş yavaş 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 artırılmalı (genellikle günde 3-4 kez 200 mg), sonra doz mümkün olan en düşük idame dozuna ulaşıncaya kadar, kademeli olarak azaltılmalıdır. Yaşlılarda günde iki kez 100 mg lık bir başlangıç dozu önerilir.

Alkolü bırakma (alkol yoksunluk) sendromu:

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

Santral Diabetes insipidus:

Erişkinler için ortalama doz günde 2-3 kez 200 mg dır.

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

Ağrılı diyabetik nöropati:

Ortalama doz, günde 2-4 kez 200 mg dır.

Akut mani ve bipolar afektif bozuklukların idame tedavisi:

Doz aralığı günde 400-1600 mg dır. Mutad doz, günde 2-3 kez bölünmüş dozlar halinde 400-600 mg şeklinde uygulanır. Akut mani tedavisinde doz mümkün olduğunca kısa sürede artırılmalıdır. Buna karşılık, bipolar bozuklukların idame tedavisinde optimal tolerabiliteyi elde etmek için dozun azar azar artırılması tavsiye edilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması ile ilgili bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

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

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

0 – 1 yaş : 100 - 200 mg / gün

1 – 5 yaş : 200 - 400 mg / gün

6-10 yaş : 400-600 mg/gün

11-15 yaş : 600-1000 mg/gün

Bu miktarlar günde birkaç doza bölünerek verilir.

Geriyatrik popülasyon:

İlaç etkileşimleri 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) 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)
- TEGRETOL'un MAO (MonoAmin Oksidaz) inhibitörleri ile kombine kullanımı tavsiye edilmez. (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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 birlikte, vakaların çoğunda bu etkilerin geçici oldukları kanıtlanmıştır ve aplastik anemi veya agranülositoz başlangıcının belirtileri oldukları düşünülmektedir. Bununla beraber, tedaviye başlamadan önce temel alınmak üzere trombositler, muhtemelen retikülositler ve serum demiri dahil, tam kan sayımı yapılmalıdır ve buna periyodik olarak devam edilmelidir.

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

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 ölümlü sonuçlanabileceği için, bunların görüldüğü hastaların hastaneye yatırılmaları gerekebilir. SJS/TEN vakalarının çoğu TEGRETOL tedavisinin ilk birkaç ayında ortaya çıkmaktadır.

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

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

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

TEGRETOL 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, TEGRETOL 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 TEGRETOL 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 prevalansı, bazı Asya ülkelerinde (örn; Tayvan, Malezya ve Filipinler) yüksektir. Soyları açısından genetik risk altında olan bu popülasyona ait hastalarda TEGRETOL 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 TEGRETOL 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 TEGRETOL 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 TEGRETOL ile tedavi edilen birçok hasta SJS, TEN, DRESS, AGEP veya makulopapüler döküntü geliştirmeyecektir ve herhangi bir etnik kökenden HLA-A*3101 negatif hastalar yine de şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar geliştirebilir. Diğer olası faktörlerin bu şiddetli kutanöz 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:

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

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

Karbamazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren hastalara, bu hastaların yaklaşık % 25 ila 30'unun okskarbazepin (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 TEGRETOL kesilmelidir.

Nöbetler:

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

Karaciğer fonksiyonu:

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

Böbrek fonksiyonu:

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

Antikolinergik etkiler:

TEGRETOL hafif antikolinergik aktivite gösterir, bu nedenle intraoküler basıncı artmış olan hastalar tedavi sırasında yakından gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Psikiyatrik etkiler:

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

İntihar düşüncesi ve davranışı:

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

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

Endokrinolojik etkiler:

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

Plazma Seviyelerinin Kontrol Edilmesi

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

Doz azaltılması ve ilacın bırakılması:

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

Diğerleri

Tegretol şurup, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilen parahidroksibenzoatlar içermektedir. Ayrıca sorbitol içermektedir ve bu nedenle nadir bir bozukluk olan fruktoz intoleransı gibi kalıtsal problemleri olan hastalara uygulanmamalıdır.

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.

Karbamazepin plazma düzeylerini yükselten bileşikler:

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

Analjezik, antiinflatuvar ilaçlar: destropoksifen, ibuprofen

Androjenler: danazol

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

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

Antiepileptikler: stiripentol, vigabatrin

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

Antihistaminikler: terfenadin, loratadin

Antipsikotikler: olanzapin

Antitüberküloz ilaçlar: izoniyazid

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

Karbonik anhidraz inhibitörleri: asetazolamid

Kardiyovasküler ilaçlar: verapamil, diltiazem

Gastrointestinal ilaçlar: olasılıkla simetidin, omeprazol

Kas gevşeticiler: oksibutin, 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 olabileceğinden, aşağıda tanımlanan

maddelerle eş zamanlı olarak kullanıldığı takdirde TEGRETOL dozajı uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri takip edilmelidir:

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

Karbamazepin plazma düzeylerini azaltan bileşikler:

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

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

Antineoplastikler: sisplatin veya doksorubisin

Antitüberküloz ilaçlar: rifampisin

Bronkodilatörler veya anti-astmatik ilaçlar: teofilin, aminofilin

Dermatolojik ilaçlar: izotretinoinin

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

TEGRETOL'un birlikte kullanılan bileşiklerin plazma düzeyleri üzerine etkisi:

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

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

Antibiyotikler: doksisiklin

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

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

TEGRETOLün monoamin-oksidad inhibitörleriyle (MAOI'ler) birlikte kullanılması önerilmez; TEGRETOL uygulamasından önce minimum 2 hafta önce ya da klinik durum izin verirse daha da uzun bir süre önce MAOI'ler bırakılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Antiemetik: aprepitant

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

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

Antifungaller: itrakonazol

Antihelmintikler: prazikuantel, albendazol

Antineoplastikler: imatinib, siklofosfamid, lapatinib, temsirolimus

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

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

Anksiyolitikler: alprazolam, midazolam

Bronkodilatörler veya anti-astmatik ilaçlar: teofilin

Kontraseptifler: hormonal kontraseptifler (alternatif kontraseptif metodlar düşünülmelidir)

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

Kortikosteroidler: kortikosteroidler (prednisolon, deksametazon gibi)

Erektile 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.

TEGRETOL'ün 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 nöromusküler blokaj etkisinden uzaklaşabilmeleri için yakından izlenmeleri gerekir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

Bu bilgiler göz önüne alınmalı:

- Epileptik hamilelerin özel bir dikkatle tedavi edilmeleri gerekir.
- TEGRETOL kullanmakta olan bir kadın hamile kaldığında veya hamile kalmayı planlıyorsa veya hamile bir kadında TEGRETOL tedavisinin başlatılmasını gerektiren bir durum ortaya çıktığında, özellikle hamileliğin ilk 3 ayı içerisinde yarar/zarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

- TEGRETOL doğurganlık çağındaki kadınlarda mümkünse monoterapi şeklinde uygulanmalıdır. Çünkü antiepileptik ilaçlarla kombine tedavi gören hamilelerin bebeklerinde konjenital malformasyon (anomali) görülme sıklığı, monoterapi gören hamilelere göre daha fazladır.
- Etkili en düşük doz verilmelidir ve plazma düzeylerinin izlenmesi önerilir.
- Hastalara yüksek malformasyon riski öğretilmeli ve doğum önce tarama imkanı tanınmalıdır.
- Hamilelik boyunca etkili antiepileptik tedavi kesilmemelidir, şiddetli hastalıkta anne ve fetus birlikte zarar görebilir.

İzleme ve Önleme:

Hamilelerde folik asit eksikliği olduğu 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 TEGRETOL ve eşzamanlı diğer antikonvülsan ilaç kullanımıyla az sayıda neonatal nöbet ve/veya solunum depresyonu vakası olmuştur. Ayrıca maternal TEGRETOL kullanımıyla ilgili olarak az sayıda neonatal kusma, diyare ve/veya beslenmede azalma vakası bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar bir neonatal çekilme sendromunu yansıtabilir.

Laktasyon dönemi

TEGRETOL'un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde karbamazepin anne sütüne memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

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

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

Üreme yeteneği / Fertilité

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Özellikle TEGRETOL 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 dozun geçici bir süre azaltılmasından sonra ortadan kalkar. Santral sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkiler nispeten yüksek doza veya plazma düzeylerindeki düzensizliğe bağlı olarak meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda plazma düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Advers reaksiyonlar, görülme sıklığı başlıklarının altında, en sık görülen ilk sırada yer almak üzere ve şu sıklık tanımlamalarına göre aşağıda gösterilmektedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) çok seyrek ($< 1/10,000$), izole raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Eozinofili, trombositopeni

Seyrek: Lökositoz, lenfadenopati, folik asit eksikliği

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni, alyuvar aplazisi, anemi, megaloblastik anemi, akut intermitan porfiri, variegate porfirisi, porfinia cutanea tarda, retikülositoz ve muhtemelen hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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 duyarlılık. Diğer organlar (örn. akciğerler, böbrekler, pankreas, miyokard, kolon gibi) da etkilenebilirler

Çok seyrek: Miyoklonus ve periferik eozinofili ile birlikte görülen aseptik menenjit, anafilaktik reaksiyon, anjiyonörotik ödem

Endokrin bozuklukları

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

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

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

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

Kan kolesterol (HDL kolesterol dahil) ve trigliserit düzeylerinde artış.

Psikiyatrik bozukluklar

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

Çok seyrek: Psikozun aktivasyonu

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Sersemlik, ataksi, uyuşukluk, halsizlik

Yaygın: Baş ağrısı, çift görme, akomodasyon bozuklukları (bulanık görme gibi)

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

Seyrek: Orofasiyal diskinezi, göz hareketinde bozukluklar, konuşma bozuklukları (dizartri veya telaffuz bozukluğu gibi) koreoatetosis, periferik nöropati, pareteziler ve parezi

Çok seyrek: Tat bozuklukları, nöroleptik malign sendrom

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Lenste opaklaşmalar, konjunktivit, intraoküler basınç artışı

Kulak ve iç kulak bozuklukları

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

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Kardiyak iletim bozuklukları; hipertansiyon veya hipotansiyon

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

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

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon

Seyrek: Karın ağrısı

Çok seyrek: Glossit, stomatit, pankreatit

Hepato-biliyer bozukluklar

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

Yaygın: Kan alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme

Yaygın olmayan: Transaminaz düzeylerinde yükselme

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

Çok seyrek: Granümatöz hepatit, karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alerjik dermatit, şiddetli olabilen ürtiker.

Yaygın olmayan: Eksfoliyatif dermatit ve eritroderma

Seyrek: Sistemik lupus eritematozus, kaşıntı

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

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Seyrek: Kaslarda zayıflık

Çok seyrek: Artralji, kas ağrısı veya kas spazmı

Böbrek ve idrar bozuklukları

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

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

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

Tetkikler

Çok seyrek: Hipogamaglobulinemi

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

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

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Döküntüsü (DRESS)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Akut Yaygın Eksantematöz Püstüloz (AGEP)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar

TEGRETOL'un aşırı dozuna bağlı bulgu ve belirtiler genellikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi ile ilgilidir.

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

Solunum sistemi: Solunum depresyonu, akciğer ödemi

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

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

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

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

Tedavi

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

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

Özel öneriler

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

Kardiyak ritim bozuklukları: Kişiye göre bireysel yaklaşımla tedavi edilmelidir.

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

Hiponatremi (su entoksikasyonu): Sıvı kısıtlaması ve yavaş ve dikkatli bir şekilde

%0.9 NaCl infüzyonu i.v. uygulanır. Bu önlemler beyin hasarını önlemek için yararlı olabilir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, nörotrop, psiktrop ajanlar

ATC kodu: N03 AF01

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

Klinik çalışmalarda epilepsili hastalara, özellikle çocuklar ve ergenlik çağındakilere, monoterapi şeklinde uygulanan TEGRETOL'ün anksiyete ve depresyon semptomları üzerinde pozitif etki ve ayrıca iritabilite ve agresifliği azaltan psikotropik bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Bilişsel ve psikomotor etkisi hakkında, verilen doza da bağlı olarak, bazı çalışmalarda belirsiz veya olumsuz etkileri bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda dikkat, anlama/hafıza üzerine yararlı etkisi olduğu gözlenmiştir.

Nörotropik bir ajan olarak karbamazepin, bir çok nörolojik bozuklukta klinik olarak etkilidir; örneğin idiyopatik ve sekonder trigeminal nevraljide paroksizmal 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 TEGRETOL'ün, 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.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Şurup alınmasından sonra 2 saat içinde karbamazepin ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Emilen etken madde miktarı açısından değişik oral dozaj formları arasında kliniği ile ilişkili hiç bir fark yoktur.

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

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

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

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

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

Çocuklar:

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

Yaşlılar:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- 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

60 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 Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 326 90 74

Novartis Pharma AG, Basel - İsviçre lisansı ile üretilmektedir.

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

28.11.2011