

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Galepsin[®], 200 mg, tablete

INN: karbamazepin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg karbamazepina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna tableta sadrži 40 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete, ravnih površina, bele do skoro bele boje, sa naznačenom unakrsnom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

–Epilepsija - generalizovani toničko-klonički napadi (*grand mal*) i parcijalni napadi.

Napomena: karbamazepin obično nije efikasan u terapiji apsansa (*petit mal*) i miokloničkih napada. Čak je zabeleženo da može doći do pogoršanja napada kod pacijenata sa atipičnim apsansima.

–Paroksizmalni bol kod neuralgije nervusa trigeminusa.

–Profilaksa manično-depresivnih psihoza kod pacijenata koji nisu reagovali na terapiju litijumom.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Galepsin se uzima oralnim putem, obično u dve do tri podeljene doze. Lek Galepsin se može uzimati tokom, posle ili između obroka, sa malo tečnosti npr. čašom vode.

Pre započinjanja terapije karbamazepinom, kad god je to moguće, kod određenih populacionih grupa (Han Kinezi i Tajlandani), preporučuje se testiranje na prisustvo HLA-B*1502 alela, s obzirom na to da je prisustvo ovog alela snažan prediktor rizika za nastanak teškog oblika *Stevens-Johnson*-ovog sindroma koji je povezan sa primenom karbamazepina (videti informacije o genetskom testiranju i kožnim reakcijama u odeljku 4.4).

Epilepsija:

Dozu karbamazepina treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta da bi se postigla adekvatna kontrola napada. Određivanje koncentracija leka u plazmi može biti od pomoći pri utvrđivanju optimalne doze leka. U terapiji epilepsije, doza karbamazepina obično zahteva ukupne koncentracije leka u plazmi u opsegu od 4 do 12 mikrograma/mL (17 - 50 mikromola/L) (videti odeljak 4.4).

Odrasli: Savetuje se postepeno povećavanje doze leka i prilagođavanje doze individualnim potrebama pacijenta.

Lek Galepsin treba uzimati u više podeljenih doza, iako preporučena početna doza iznosi 100 - 200 mg jedanput ili dva puta dnevno. Doza se može postepeno povećavati dok se ne postigne najbolji terapijski

odgovor, što se obično događa prilikom primene doza od 800 - 1200 mg dnevno. U nekim slučajevima mogu biti potrebne i veće doze, odnosno primena 1600 mg ili čak 2000 mg dnevno.

Starije osobe (65 godina ili više): Zbog mogućih interakcija između lekova, potreban je oprez pri odabiru doze karbamazepina kod starijih osoba.

Deca i adolescenti: Savetuje se postepeno povećavanje doze leka i prilagođavanje doze individualnim potrebama pacijenta. Uobičajeno doziranje je 10 - 20 mg/kg telesne mase dnevno, podeljeno u nekoliko doza.

Tablete karbamazepina se ne preporučuju veoma maloj deci.

Deca uzrasta 5 - 10 godina: 400 – 600 mg dnevno (2 - 3 x 200 mg tablete dnevno, u podeljenim dozama).

Deca uzrasta 10 - 15 godina: 600 – 1000 mg dnevno (3 - 5 x 200 mg tablete dnevno, u podeljenim dozama).

Deca uzrasta > 15 godina: 800 – 1200 mg dnevno (isto kao doza za odrasle).

Maksimalna preporučena doza:

Deca uzrasta do 6 godina: 35 mg/kg/dan

Deca uzrasta od 6 do 15 godina: 1000 mg/dan

Deca uzrasta > 15 godina: 1200 mg/dan

Kad god je moguće, antiepileptike treba propisivati kao monoterapiju, međutim, ukoliko je karbamazepin sastavni deo politerapije, preporučuje se isto postepeno doziranje, kao što je prethodno navedeno.

Kada se karbamazepin dodaje već postojećoj antiepileptičkoj terapiji, preporučuje se postepeno uvođenje leka, održavajući pri tome, ili korigujući, ako je potrebno, već postojeće doze primenjenih antiepileptika (videti odeljak 4.5).

Neuralgija nervusa trigeminusa:

Početnu dozu od 200 - 400 mg dnevno postepeno povećavati do prestanka bola (obično 200 mg 3 - 4 puta dnevno). Kod većine pacijenata je za otklanjanje bola dovoljna doza od 200 mg 3 - 4 puta dnevno. U određenim slučajevima mogu biti potrebne i doze od 1600 mg dnevno. Međutim, kada dođe do remisije, doza se postepeno smanjuje do najniže doze kojom se održava efekat leka. Maksimalna preporučena doza je 1200 mg/dan. Kada se postigne odsustvo bola, treba pokušati sa postepenim prekidanjem terapije, do pojave sledećeg napada.

Starije osobe (65 godina ili više):

Doziranje kod neuralgije n. trigeminusa:

S obzirom na moguće interakcije i različite farmakokinetike antiepileptičnih lekova, potreban je oprez pri odabiru doze karbamazepina kod starijih pacijenata.

Kod starijih pacijenata, preporučuje se početna doza od 100 mg dva puta dnevno. Inicijalnu dozu od 100 mg dva puta dnevno treba postepeno povećavati do prestanka bola (obično 200 mg 3 - 4 puta dnevno). Dozu zatim treba postepeno smanjivati do najniže moguće kojom se održava efekat leka. Maksimalna preporučena doza je 1200 mg/dan. Kada se postigne odsustvo bola, treba pokušati sa postepenim prekidanjem terapije, do pojave sledećeg napada.

Profilaksa manično- depresivnih psihoza kod pacijenata koji su rezistentni na terapiju litijumom:

Početnu dozu od 400 mg, u podeljenim dozama, postepeno povećavati dok se simptomi ne stave pod kontrolu ili do maksimalne doze od 1600 mg (dati u podeljenim dozama). Uobičajeni opseg doza iznosi 400 - 600 mg dnevno, u podeljenim dozama.

Posebne populacione grupe

Oštećenje funkcije bubrega/oštećenje funkcije jetre:

Nisu dostupni podaci o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosetljivost na karbamazepin ili strukturno slične lekove (npr. triciklične antidepresive) ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti sa atrioventrikularnim blokom, depresijom koštane srži ili hepatičnom porfirijom (npr. akutna intermitentna porfirija, porfirija variegata, kasna kožna porfirija) u anamnezi.

Upotreba karbamazepina je kontraindikovana u kombinaciji sa inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) (videti odeljak 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Agranulocitoza i aplastična anemija se mogu javiti usled primene karbamazepina; međutim, zbog veoma niske učestalosti ovih stanja u populaciji je teško proceniti stvaran rizik. Ukupni rizik u opštoj populaciji koja nije lečena ovim lekom, procenjen je na 4,7 na milion osoba godišnje za agranulocitozu i 2,0 na milion ljudi godišnje za aplastičnu anemiju.

Tokom upotrebe karbamazepina, povremeno do često dolazi do smanjenja broja trombocita ili leukocita. Pored toga, kompletnu krvnu sliku, uključujući i trombocite, po mogućstvu i retikulocite i serumsko gvožđe, treba uraditi na samom početku terapije, ali i periodično tokom terapije.

Pacijente i njihove rođake treba upozoriti na rane znakove i simptome toksičnosti koji ukazuju na potencijalni hematološki poremećaj, kao i na simptome dermatoloških i hepatičnih reakcija. Ukoliko se jave reakcije kao što su groznica, bol u grlu, osip, ulceracije u ustima, češća pojava modrica, petehije ili hemoragijska purpura, pacijenta treba posavetovati da se odmah obrati svom lekaru.

Ukoliko je broj leukocita ili trombocita nizak ili se smanjio tokom lečenja, potrebno je pažljivo praćenje stanja pacijenta i praćenje ukupnog broja svih krvnih ćelija (videti odeljak 4.8 - *Neželjena dejstva*). Lečenje karbamazepinom treba prekinuti ukoliko se kod pacijenta javi leukopenija, u teškom obliku, progresivna ili udružena sa kliničkim manifestacijama, npr. groznicom ili bolom u grlu. Takođe, primenu leka treba obustaviti u slučaju pojave bilo kog znaka izražene depresije koštane srži.

Pre započinjanja terapije, ali i periodično tokom lečenja, treba raditi testove funkcije jetre, naročito kod pacijenata sa anamnezom bolesti jetre i kod starijih pacijenata. U slučaju pogoršanja funkcije jetre ili pojave akutne bolesti jetre, odmah prekinuti primenu leka.

Kod pacijenata lečenih karbamazepinom neki testovi funkcije jetre mogu biti abnormalni, naročito vrednosti gama-glutamil transferaze. Moguć uzrok toga je indukcija hepatičnih enzima. Indukcija enzima takođe može dovesti do umerenog povećanja alkalne fosfataze. Ova povećanja metaboličkog kapaciteta jetre nisu indikacija za obustavu karbamazepina.

Veoma retko se javljaju teški oblici hepatičnih reakcija zbog primene karbamazepina. Razvoj znakova i simptoma disfunkcije ili aktivne bolesti jetre se moraju hitno proceniti i obustaviti terapija karbamazepinom dok se ne dobije konačna procena.

Suicidalne ideje i suicidalno ponašanje je zabeleženo kod pacijenata koji su koristili antiepileptike zbog pojedinih indikacija. Meta-analiza randomizovanih, placebo kontrolisanih studija sa antiepileptičkim lekovima, pokazala je malo povećanje rizika od suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja. Mehanizam nastanka ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i u slučaju karbamazepina.

Iz tog razloga, neophodno je pratiti pacijente i eventualne znake suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja, i razmotriti odgovarajuću terapiju. Pacijente (i osobe koje brinu o pacijentima) treba posavetovati da, ukoliko se ti znaci pojave, potraže pomoć lekara.

Nakon primene karbamazepina, veoma retko su prijavljeni teški oblici dermatoloških reakcija, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, poznatu i kao *Lyell-ov sindrom*) i *Stevens-Johnson-ov sindrom* (SJS). Pacijenti sa teškim oblicima kožnih reakcija mogu zahtevati hospitalizaciju, jer ova stanja mogu ugroziti život i biti sa smrtnim ishodom. Većina slučajeva SJS/TEN se javlja u prvih nekoliko meseci lečenja karbamazepinom. Procenjeno je da se ove reakcije javljaju kod 1 do 6 na 10 000 novih korisnika u zemljama

sa pretežno belom populacijom. Ukoliko se jave znaci i simptomi koji ukazuju na ozbiljne kožne reakcije (SJS, *Lyell*-ov sindrom) treba odmah obustaviti lek i razmotriti drugu odgovarajuću terapiju.

Dermatološke reakcije

Tokom lečenja karbamazepinom prijavljene su ozbiljne i ponekad sa smrtnim ishodom dermatološke reakcije uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS). Procenjeno je da se ove reakcije javljaju kod 1 do 6 na 10 000 novih korisnika u zemljama sa pretežno belom populacijom, ali se smatra da je rizik u nekim azijskim zemljama 10 puta veći.

Sve je više dokaza o ulozi različitih HLA alela u neželjenim reakcijama koje su imunološki posredovane, kod predisponiranih pacijenata (videti odeljak 4.2).

HLA-B*1502 alel - Han Kinezi, Tajlandani i druge azijske populacije

Pokazano je da su nosioci HLA-B*1502 alela kod izvornih Han Kineza i Tajlandana, snažno povezani sa rizikom od razvoja *Stevens-Johnson*-ovog sindroma (SJS) kada su lečeni karbamazepinom. Procenjeno je da je prevalenca HLA-B*1502 kod Han Kineza i Tajlandana oko 10%. Ovim osobama je potrebno izvršiti skrining na taj alel, kad god je moguće, pre započinjanja lečenja karbamazepinom (videti odeljak 4.2). Ukoliko je kod ovih osoba test pozitivan, ne treba započinjati terapiju karbamazepinom, osim ukoliko ne postoji druga terapijska opcija. Testirani pacijenti koji su negativni na HLA-B*1502 imaju mali rizik za razvoj SJS, ali se veoma retko mogu javiti ove reakcije.

Postoje određeni podaci koji ukazuju na povećan rizik od pojave ozbiljnih reakcija TEN/SJS povezanih sa primenom karbamazepina i kod drugih azijskih populacija. Zbog prevalencije ovog alela kod drugih azijskih populacija (npr. više od 15% kod Filipinaca i Malezijaca), treba razmotriti genetsko testiranje rizičnih populacija na prisustvo HLA-B*1502.

Prevalenca HLA-B*1502 alela je neznatna kod npr. osoba evropskog, afričkog i hispano porekla, kao i kod Japanaca i Korejanaca (< 1%).

HLA-A*3101 alel - osobe evropskog porekla i Japanci

Postoje podaci koji ukazuju da je HLA-A*3101 kod osoba evropskog porekla i Japanaca povezan sa povećanim rizikom od razvoja karbamazepinom indukovanih neželjenih reakcija na koži kao što su SJS, TEN, DRESS (osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima), AGEP (akutna generalizovana egzantematozna pustuloza) i makulopapularni osip (videti odeljak 4.8).

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

Prisustvo HLA-A*3101 alela može povećati rizik za nastanak kožnih reakcija izazvanih karbamazepinom (uglavnom manje ozbiljne reakcije) sa 5,0% kod opšte populacije, do 26,0% kod ispitanika poreklom iz severne Evrope, dok njegovo odsustvo smanjuje rizik sa 5% na 3,8%.

Nema dovoljno podataka da bi se preporučio skrining na HLA-A*3101 pre započinjanja terapije karbamazepinom.

Ako se za pacijente evropskog porekla ili Japance zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, upotrebu karbamazepina treba razmotriti ukoliko se proceni da korist prevazilazi rizik.

Ostale dermatološke reakcije

Blage kožne reakcije, kao što su izolovani makularni ili makulopapularni egzantem, takođe se mogu javiti, nisu opasne i najčešće su prolaznog karaktera. Obično se povlače u okviru nekoliko dana ili nedelja, bilo tokom kontinuiranog lečenja ili prilikom smanjenja doze. Ipak, s obzirom da može biti teško razlikovati rane znake težih oblika kožnih reakcija od blagih prolaznih reakcija, pacijent treba da bude pod strogim nadzorom, kako bi se razmotrilo trenutno povlačenje leka u slučaju pogoršanja simptoma s nastavkom terapije.

Nije uočena veza između prisustva HLA-B*1502 alela i rizika od pojave manje ozbiljnih kožnih neželjenih reakcija, kao što su hipersenzitivni sindrom na antikonvulzive ili blagi osip (makulopapularna erupcija).

Preosetljivost

Karbamazepin može izazvati reakcije preosetljivosti, uključujući osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), reaktivaciju HHV6 koji se dovodi u vezu sa DRESS-om, odložen poremećaj preosetljivosti više organa koji se manifestuje groznicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudo limfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim testovima funkcije jetre i sindromom nestajućih žučnih puteva (destrukcija i nestajanje intrahepatičnih žučnih puteva), koji se može javiti u različitim kombinacijama. Drugi organi takođe mogu biti pogođeni (npr. pluća, bubrezi, pankreas, srce, debelo crevo) (videti odeljak 4.8. - *Neželjena dejstva*).

U principu, ukoliko se jave znaci i simptomi koji ukazuju na reakciju preosetljivosti, primenu leka treba odmah obustaviti.

Pacijente koji su imali reakcije preosetljivosti na karbamazepin treba obavestiti da oko 25 - 30% ovih pacijenata može imati reakcije preosetljivosti i na okskarbazepin.

Može se javiti ukrštena reakcija preosetljivost između karbamazepina i antiepileptika aromatične strukture (npr. fenitoin, primidon i fenobarbital).

Karbamazepin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa mešovitim epileptičkim napadima koji podrazumevaju apsanse, bilo tipične ili atipične. Kod svih ovih stanja, karbamazepin može pogoršati epileptičke napade. U slučaju pogoršanja napada, primenu leka treba obustaviti.

Može doći do povećane učestalosti napada prilikom prelaska sa oralne formulacije leka na supozitorije.

Smanjenje doze i reakcije obustave

Nagla obustava leka može pogoršati epileptične napade, pa obustava karbamazepina mora biti postepeno. U slučaju da se lečenje karbamazepinom mora naglo prekinuti kod pacijenta sa epilepsijom, prelazak na novi antiepileptični lek, ukoliko je potreban, treba sprovesti uz istovremenu primenu odgovarajućeg leka.

Žene u reproduktivnom periodu

Karbamazepin može ispoljiti štetne efekte po fetus kada se primenjuje kod trudnica. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od značajnih kongenitalnih malformacija i drugih poremećaja u razvoju ploda (videti odeljak 4.6).

Karbamazepin ne treba koristiti kod žena u reproduktivnom periodu, osim kada se, nakon pažljivog razmatranja drugih odgovarajućih terapijskih opcija, zaključi da korist prevazilazi rizike.

Žene u reproduktivnom periodu treba u potpunosti informisati o potencijalnim rizicima po fetus koje prouzrokuje primena karbamazepina u trudnoći.

Pre započinjanja terapije karbamazepinom, kod žena u reproduktivnom periodu treba razmotriti testiranje na trudnoću.

Žene u reproduktivnom periodu, tokom primene leka Galepsin i još najmanje 2 nedelje nakon obustave leka, treba da koriste visoko efikasne mere kontracepcije. Usled indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do izostanka terapijskog efekta hormonskih kontraceptiva, stoga žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da primenjuju druge efikasne mere kontracepcije (videti odeljke 4.5 i 4.6).

Žene u reproduktivnom periodu treba obavestiti da konsultuju svog lekara čim počnu da planiraju trudnoću, kako bi razmotrio prelazak na drugu odgovarajuću terapiju pre začeća i pre obustave primene kontracepcije (videti odeljak 4.6).

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da se odmah jave lekaru ukoliko zatrudne ili misle da mogu biti trudne, a koriste karbamazepin.

Endokrinološki efekti

Probojno ili tačkasto krvarenje je prijavljeno kod žena koje su istovremeno koristile karbamazepin i hormonske kontraceptive. S obzirom na to da karbamazepin može nepovoljno delovati na pouzdanost oralnih kontraceptiva, žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da razmotre druge odgovarajuće metode kontracepcije dok su na terapiji lekom Galepsin.

Pacijentkinje koje su na terapiji karbamazepinom, a potrebna im je hormonska kontracepcija, treba da uzimaju lekove koji sadrže ne manje od 50 mikrograma estrogena ili da razmotre korišćenje druge odgovarajuće terapije, nehormonske metode kontracepcije.

Praćenje koncentracija leka u plazmi

Iako su prilično slabe korelacije između primenjenih doza i koncentracija leka u plazmi, kao i između koncentracije leka u plazmi i efikasnosti ili podnošljivosti, praćenje koncentracija karbamazepina u plazmi može biti korisno u sledećim situacijama: dramatičan porast učestalosti epileptičnih napada/potvrda komplijanse pacijenta; trudnoća; lečenje dece ili adolescenata; sumnja na poremećaje resorpcije; sumnja na toksičnost usled istovremene upotrebe više lekova (videti odeljak 4.5 - *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Mere opreza

Karbamazepin se propisuje isključivo nakon pažljive procene koristi i rizika, a tokom terapije treba posebno nadzirati pacijente koji u anamnezi imaju oštećenje srca, jetre ili bubrega, neželjene hematološke reakcije na druge lekove, ili ukoliko je bilo prekida terapije karbamazepinom.

Preporuka je da se rade kompletne analize urina i određivanje azotnih materija (urea) u krvi, kako na početku, tako i periodično tokom terapije.

Hiponatremija

Poznato je da se hiponatremija javlja pri upotrebi karbamazepina. Kod pacijenata sa već postojećim bubrežnim stanjima povezanim sa niskim natrijumom ili kod pacijenata lečenih istovremeno lekovima koji dovode do smanjenja natrijuma (npr. diuretici, lekovi kod neadekvatne ADH sekreciju), koncentraciju natrijuma u serumu treba odrediti pre započinjanja terapije karbamazepinom. Nakon toga, koncentraciju serumskog natrijuma treba meriti nakon otprilike dve nedelje, a zatim u mesečnim intervalima tokom prvih tri meseca terapije, ili u skladu sa kliničkom potrebom. Ovi faktori rizika se posebno odnose na starije pacijente. U slučaju hiponatremije, ograničenje unosa vode je važna protivmera, ukoliko je klinički indikovano.

Hipotireoidizam

Karbamazepin može smanjiti koncentracije tireoidnih hormona u serumu indukcijom enzima, što zahteva povećanje doze supstitucione terapije kod pacijenata sa hipotireozom. Iz tog razloga, savetuje se praćenje tiroidne funkcije kako bi se podesila doza supstitucione terapije.

Antiholinergički efekti

Karbamazepin ima blagu antiholinergičku aktivnost; treba pažljivo pratiti stanje pacijenata sa povišenim intraokularnim pritiskom i urinarnom retencijom (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijski efekti

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

Interakcije

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

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

S obzirom na to da je karbamazepin potentan induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema faze I i faze II u jetri, ovaj lek može doprineti smanjenju koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se dominantno metabolišu preko CYP3A4 indukcijom njihovog metabolizma (videti odeljak 4.5 - *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Pacijentkinje u reproduktivnom periodu treba upozoriti da istovremena upotreba karbamazepina sa hormonskim kontraceptivima može ovu vrstu kontracepcije da učini neefikasnom. U slučaju da se

karbamazepin koristi u terapiji, preporučuju se drugačiji, nehormonski oblici kontracepcije (videti odeljke 4.5 - *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i 4.6 - *Primena u periodu trudnoće i dojenja*).

Padovi

Terapija karbamazepinom se dovodi u vezu sa ataksijom, vrtoglavicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom (videti odeljak 4.8 – *Neželjena dejstva*) što može dovesti do padova i posledično fraktura ili drugih povreda. Kod pacijenata sa bolestima, stanjima ili lekovima koji mogu pogoršati ove efekte, periodično treba procenjivati rizik od padova tokom dugoročne terapije.

Lek Galepsin sadrži laktozu kao pomoćnu supstancu sa potvrđenim dejstvom.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozogalaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Citohrom P4503A4 (CYP3A4) je glavni enzim koji katalizuje formiranje aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida. Istovremena primena inhibitora enzima CYP3A4 može dovesti do porasta koncentracije karbamazepina u plazmi, što može uzrokovati pojavu neželjenih dejstava. Istovremena primena induktora enzima CYP3A4 može ubrzati metabolizam karbamazepina, što može dovesti do potencijalnog smanjenja koncentracije karbamazepina u serumu i smanjenog terapijskog dejstva.

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

Karbamazepin je snažan induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sistema jetre faze I i faze II, te može smanjiti koncentraciju u plazmi drugih istovremeno primenjenih lekova koji se dominantno metabolišu putem CYP3A4, indukcijom njihovog metabolizma.

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

Interakcije koje za posledicu imaju kontraindikaciju

Upotreba karbamazepina je kontraindikovana u kombinaciji sa inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI); pre primene karbamazepina, terapiju MAOI treba obustaviti najmanje 2 nedelje, ili duže ukoliko to dozvoljava kliničko stanje (videti odeljak 4.3 - *Kontraindikacije*).

Lekovi ili supstance koje mogu povišiti koncentracije karbamazepina u plazmi

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

Analgetici, antiinflamatorni lekovi: dekstropoksifen.

Androgeni: danazol.

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

Antidepresivi: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, trazodon.

Antiepileptici: vigabatin.

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

Antihistaminici: loratadin.

Antipsihotici: olanzapin.

Antituberkulozni lekovi: izoniazid.

Antiviralni lekovi: inhibitori proteaze za lečenje HIV-a (npr. ritonavir).

Inhibitori karbonske anhidraze: acetazolamid.

Kardiovaskularni lekovi: diltiazem, verapamil.

Gastrointestinalni lekovi: moguće cimetidin, omeprazol.

Druge interakcije: sok od grejpfruta, nikotinamid (samo u visokim dozama).

Lekovi ili supstance koje mogu povećati koncentracije aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi

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

Antiepileptici: kvetiapin, progabid, valproinska kiselina, valnoktamid, valpromid, primidon, brivaracetam.

Lekovi ili supstance koje mogu smanjiti koncentracije karbamazepina u plazmi

Potrebno je podešavanje doze ukoliko se karbamazepin koristi istovremeno sa sledećim lekovima ili supstancama:

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

Antineoplastici: cisplatin ili doksorubicin.

Antituberkulozni lekovi: rifampicin.

Bronhodilatatori ili antiastmatici: teofilin, aminofilin.

Dermatološki lekovi: izotretinoin.

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

Efekat karbamazepina na koncentracije u plazmi lekova koji se istovremeno koriste

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

Analgetici, antiinflamatorni lekovi: buprenorfin, metadon, paracetamol (dugotrajna primena karbamazepina i paracetamola (acetaminofen) može prouzrokovati hepatotoksičnost), tramadol.

Antibiotici: doksiciklin, rifabutin.

Antikoagulantni lekovi: oralni antikoagulansi (npr. varfarin, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban).

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

Antiemetici: aprepitant.

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

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

Antihelmintici: albendazol.

Antineoplastici: imatinib, ciklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

Antipsihotici: klozapin, haloperidol i bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, aripiprazol, paliperidon.

Antiviralni lekovi: inhibitori proteaze za lečenje HIV-a (npr. indinavir, ritonavir, sakvinavir).

Anksiolitici: alprazolam.

Bronhodilatatori ili antiastmatici: teofilin.

Kontraceptivni lekovi: hormonski kontraceptivi (razmotriti primenu drugih kontraceptivnih metoda).

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

Kortikosteroidi: kortikosteroidi (npr. prednizolon, deksametazon).

Lekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije: tadalafil.

Imunosupresivi: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Lekovi za lečenje poremećaja tiroidne žlezde: levotiroksin.

Druge interakcije lekova: lekovi koji sadrže estrogene i/ili progesteron.

Kombinacije lekova koje zahtevaju posebnu pažnju

Istovremena upotreba karbamazepina i levetiracetama može povećati toksičnost karbamazepina.

Postoje podaci da se hepatotoksičnost izoniazida povećava pri istovremenoj primeni sa karbamazepinom.

Kombinovana upotreba litijuma i karbamazepina može prouzrokovati pojačanu neurotoksičnost i pri terapijskim koncentracijama litijuma u plazmi. Kombinovana primena karbamazepina sa metoklopramidom ili jakim lekovima za smirenje, npr. haloperidolom i tioridazinom, može takođe dovesti do povećane učestalosti neuroloških neželjenih dejstava.

Istovremena primena karbamazepina i pojedinih diuretika (hidrohlorotiazid, furosemid) može dovesti do simptomatske hiponatremije.

Karbamazepin može antagonizovati efekte nedepolarizujućih mišićnih relaksanata (npr. pankuronijum). Iz tog razloga njihovu dozu treba povećati, a pacijente pažljivo pratiti u slučaju oporavka od neuromuskularne blokade brže nego što je očekivano.

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

Istovremena primena karbamazepina i direktnih oralnih antikoagulanasa (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban) može smanjiti plazma koncentracije direktnih oralnih antikoagulanasa, što povećava rizik od tromboze. Stoga, ukoliko je istovremena terapija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje znakova i simptoma tromboze.

Interferencija sa serološkim testovima

Karbamazepin može uticati na rezultate HPLC analize usled interferencije, kada se mogu dobiti lažno pozitivne koncentracije perfenazina.

Karbamazepin i 10,11-epoksid metabolit mogu dovesti do lažno pozitivnih koncentracija tricikličnih antidepresiva, detektovanih fluorescentnim polarizacionim imunoesejem.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici povezani sa primenom antiepileptika

Svim ženama u reproduktivnom periodu koje koriste antiepileptike, a naročito ženama koje planiraju trudnoću i trudnoca, lekar specijalista treba da pruži informacije o potencijalnim rizicima po fetus koje imaju konvulzije i antikonvulzivna terapija.

Treba izbegavati naglu obustavu primene antiepileptičnih lekova, jer ona može dovesti do konvulzija koje mogu imati ozbiljne posledice po ženu i nerođenu bebu.

Kad god je moguće, za lečenje epilepsije u trudnoći treba primenjivati monoterapiju, pošto terapija većim brojem antiepileptika može biti povezana sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, zavisno od antikonvulziva koji se primenjuju.

Rizici povezani sa primenom karbamazepina

Karbamazepin prolazi placentu kod ljudi. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od kongenitalnih malformacija i drugih poremećaja u razvoju ploda. Najčešće zabeležene značajne kongenitalne malformacije povezane sa primenom karbamazepina uključuju defekte neuralne tube (spina bifida), kraniofacijalne defekte poput rascepa usne/nepca, kardiovaskularne malformacije, defekte genitourinarnog trakta poput hipospadije, malformacije skeleta i druge anomalije koje uključuju različite sisteme organa. Podaci dobijeni iz meta-analiza (uključujući registre i kohortne studije) su pokazali da se kod 4,93% dece majki epileptičara, koja su tokom prvog trimestra trudnoće bila izložena monoterapiji karbamazepinu javle kongenitalne malformacije (95% CI: 3,84-6,16) u poređenju sa učestalošću u opštoj populaciji, koja iznosi približno 2-3%. Malformacije poput defekata neuralne tube (spina bifida), kraniofacijalnih defekata poput rascepa usne/nepca, kardiovaskularnih malformacija, hipospadije, hipoplazije prstiju i drugih anomalija koje uključuju različite sisteme organa su zabeležene kod potomstva žena koje su u trudnoći koristile karbamazepin. Preporučuje se specijalizovano antenatalno praćenje ovih malformacija.

Podaci iz epidemioških studija ne ukazuju da je primena karbamazepina u trudnoći povezana sa negativnim uticajem na dete u vidu pokazatelja inteligencije, ishoda razvoja ili simptoma i dijagnoze poremećaja iz spektra autizma.

Karbamazepin ne treba koristiti u trudnoći, osim kada se nakon pažljivog razmatranja odgovarajuće alternativne terapije proceni da korist prevazilazi rizike. Ženu treba u potpunosti informisati kako bi razumela rizike primene karbamazepina tokom trudnoće.

Dostupni podaci ukazuju da je rizik od malformacija prilikom primene karbamazepina dožno-zavisian, npr. pri dozi < 400 mg dnevno, učestalost malformacija je bila niža nego kod viših doza karbamazepina. Ukoliko se na osnovu pažljive procene rizika i koristi zaključi da ne postoji druga odgovarajuća terapija i nastavi se sa primenom karbamazepina, treba koristiti najnižu efektivnu dozu u vidu monoterapije, a preporučuje se i praćenje koncentracije leka u plazmi. Plazma koncentracije treba održavati u donjim granicama terapijskog opsega 4 do 12 mikrograma/mL, pod uslovom da se održava kontrola konvulzija.

Zabeleženo je da određeni antiepileptični lekovi, poput karbamazepina, smanjuju vrednosti folata u serumu. Ovaj deficit može doprineti povećanoj učestalosti malformacija kod potomstva žena sa epilepsijom koje primaju terapiju. Stoga se pre i tokom trudnoće preporučuje suplementacija folnom kiselinom. Kako bi se sprečio poremećaj krvarenja kod bebe, takođe se preporučuje primena vitamina K1 kod majke tokom poslednje dve nedelje trudnoće, kao i kod novorođenčeta.

Ukoliko žena planira trudnoću, treba je prebaciti na drugo odgovarajuću terapiju pre začeća i pre obustave primene kontracepcije. Ukoliko žena zatrudni tokom primene karbamazepina, treba je uputiti specijalisti koji će ponovo proceniti potrebu za terapijom karbamazepinom i razmotriti drugu odgovarajuću terapijsku opciju.

Kod novorođenčadi

Zabeleženo je nekoliko slučajeva epileptičnih napada kod novorođenčeta i/ili respiratorne depresije udružene sa primenom karbamazepina ili drugih antiepileptika kod majki. Takođe je prijavljeno nekoliko slučajeva povraćanja, dijareje i/ili smanjenog unosa hrane kod novorođenčeta, a u vezi sa primenom karbamazepina kod majki. Ove reakcije mogu predstavljati sindrom obustave leka kod novorođenčeta.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Sažetak rizika

Karbamazepin se izlučuje u majčino mleko (oko 25 do 60% koncentracije u plazmi). Treba proceniti prednosti dojenja nasuprot maloj mogućnosti javljanja neželjenih dejstava kod odojčeta. Majke koje uzimaju karbamazepin mogu da doje, pod uslovom da se prati pojava neželjenih efekata kod odojčeta (npr. izrazita pospanost, alergijske reakcije na koži). Bilo je izveštaja o holestaznom hepatitisu kod novorođenčadi izloženih karbamazepinu tokom prenatalne faze i/ili za vreme dojenja. Iz tog razloga, odojčad majki lečenih karbamazepinom treba pažljivo pratiti zbog hepatobilijarnih neželjenih dejstava.

Žene u reproduktivnom periodu

Karbamazepin ne treba koristiti kod žena u reproduktivnom periodu, osim kada se, nakon pažljivog razmatranja drugih odgovarajućih terapijskih opcija, zaključi da korist prevazilazi rizike. Žene treba u potpunosti informisati kako bi razumele potencijalni rizik po fetus koji nosi primena karbamazepina u trudnoći, kao i značaj planiranja trudnoće. Pre započinjanja terapije karbamazepinom, kod žena u reproduktivnom periodu treba razmotriti testiranje na trudnoću.

Žene u reproduktivnom periodu, tokom primene leka Galepsin i još najmanje 2 nedelje nakon obustave leka, treba da koriste visoko efikasne mere kontracepcije. Usled indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do izostanka terapijskog efekta hormonskih kontraceptiva (videti odeljak 4.5), stoga žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da primenjuju druge efikasne mere kontracepcije. Treba koristiti najmanje jednu efikasnu meru kontracepcije (poput intrauterinih kontraceptiva) ili dve komplementarne metode kontracepcije, uključujući barijerni metod. Individualne okolnosti treba proceniti u svakom slučaju i uključiti pacijenta u diskusiju o odabiru odgovarajuće metode kontracepcije.

Fertilitet

Prijavljeni su veoma retki slučajevi poremećaja fertiliteta kod muškaraca i/ili abnormalne spermatogeneze.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost pacijenta da reaguje može biti narušena usled zdravstvenog stanja koje je dovelo do konvulzija i neželjenih reakcija, uključujući vrtoglavicu, pospanost, ataksiju, diplopiju, smanjenu akomodaciju i zamagljeni vid, naročito na početku terapije ili u toku prilagođavanja doze. Pacijente treba upozoriti na mogući uticaj na upravljanje vozilom i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pregled bezbednosnog profila

Neke neželjene reakcije se javljaju veoma često ili često, naročito na početku terapije karbamazepinom, ako je početna doza previsoka ili ukoliko se leče stariji pacijenti, kao što su npr. reakcije od strane CNS-a (vrtoglavica, glavobolja, ataksija, pospanost, zamor, diplopija); gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje) i alergijske reakcije na koži.

Dozno zavisne neželjene reakcije se obično smanjuju u roku od nekoliko dana, bilo spontano ili nakon prolazne redukcije doze. Pojava neželjenih reakcija od strane CNS-a može biti manifestacija relativne predoziranosti ili značajne fluktuacije u koncentraciji karbamazepina u plazmi. U takvim slučajevima se savetuje praćenje koncentracija leka u plazmi i deljenje dnevne doze u više manjih (npr. 3 - 4 doze).

Tabelarni pregled neželjenih reakcija na lek izrađen na osnovu kliničkih ispitivanja i spontanih prijava

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja su navedene po MedDRA klasi sistema organa. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije na lek su rangirane prema učestalosti javljanja (počevši od najčešćih) i prema redosledu opadajuće ozbiljnosti. Pored toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju se zasniva na sledećoj konvenciji (CIOMS III): veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Veoma često:</i>	leukopenija
<i>Često:</i>	trombocitopenija, eozinofilija
<i>Retko:</i>	leukocitoza, limfadenopatija
<i>Veoma retko:</i>	agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, izolovana aplazija eritrocita, anemija, megaloblastna anemija, retikulocitoza, hemolitička anemija

<i>Nepoznate učestalosti:</i>	depresija koštane srži
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Retko:</i>	odloženi poremećaj preosetljivosti više organa sa groznicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudo-limfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, poremećajem testova funkcije jetre i sindromom gubitka bilijarnih puteva (razaranje i nestanak intrahepatičnih bilijarnih puteva) koji se javljaju u različitim kombinacijama. Mogu biti zahvaćeni i ostali organi (npr. jetra, pluća, bubrezi, pankreas, miokard, debelo crevo)
<i>Veoma retko:</i>	anafilaktična reakcija, angioneurotski edem (angioedem), hipogamaglobulinemija
<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Infekcije i infestacije	
<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	reaktivacija infekcije humanim herpes virusom tip 6
Endokrini poremećaji	
<i>Često:</i>	edemi, zadržavanje tečnosti, porast telesne mase, hiponatremija i smanjenje osmolarnosti plazme zbog dejstva sličnog antidiuretskom hormonu (ADH), što vodi retkim slučajevima trovanja vodom praćenim letargijom, povraćanjem, glavoboljom, konfuzijom, neurološkim poremećajima
<i>Veoma retko:</i>	galaktoreja, ginekomastija
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Retko:</i>	deficit folne kiseline, smanjenje apetita
<i>Veoma retko:</i>	akutna porfirija (akutna intermitentna porfirija i porfirija variegata) ne-akutna porfirija (kasna kožna porfirija)
<i>Nepoznato</i>	hiperamonemija
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Retko:</i>	halucinacije (vizuelne ili slušne), depresija, agresivno ponašanje, agitiranost, uznemirenost, konfuznost
<i>Veoma retko:</i>	aktiviranje psihoze
Poremećaji nervnog sistema	
<i>Veoma često:</i>	ataksija, vrtoglavica, sanjivost
<i>Često:</i>	diplopija, glavobolja
<i>Povremeno:</i>	abnormalni nevoljni pokreti (npr. tremor, asteriksis, distonija, tikovi), nistagmus
<i>Retko:</i>	diskinezija, okulomotorne smetnje, poremećaji govora (npr. dizartrija, otežan govor), horeoatetozna, periferna neuropatija, parestezije i pareze
<i>Veoma retko:</i>	neuroleptični maligni sindrom, aseptični meningitis sa mioklonusom i perifernom eozinofilijom, disgeuzija

<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	sedacija, poremećaj pamćenja
Poremećaji oka	
<i>Često:</i>	poremećaji akomodacije (npr. zamagljen vid)
<i>Veoma retko:</i>	zamućenje sočiva, konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Veoma retko:</i>	poremećaji sluha, npr. zujanje u ušima, hiperakuzija, hipoakuzija, promene u percepciji visine tona
Kardiološki poremećaji	
<i>Retko:</i>	poremećaji sprovodnog sistema srca
<i>Veoma retko:</i>	aritmija, AV blok sa sinkopom, bradikardija, kongestivna srčana insuficijencija, pogoršanje postojeće koronarne bolesti
Vaskularni poremećaji	
<i>Retko:</i>	hipertenzija ili hipotenzija
<i>Veoma retko:</i>	cirkulatorni kolaps, embolija (plućna embolija), tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Veoma retko:</i>	preosetljivost pluća koja se karakteriše npr. groznicom, dispnejom, pneumonitisom ili pneumonijom
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Veoma često:</i>	mučnina, povraćanje
<i>Često:</i>	suva usta, kod primene supozitorija moguća je pojava rektalne iritacije
<i>Povremeno:</i>	dijareja, opstipacija
<i>Retko:</i>	bol u stomaku
<i>Veoma retko:</i>	pankreatitis, glositis, stomatitis
<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	
<i>Retko:</i>	hepatitis - holestazni, parenhimatozni (hepatocelularni) ili kombinovani tip, sindrom gubitka bilijarnih puteva, žutica
<i>Veoma retko:</i>	insuficijencija jetre, granulomatozno oboljenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Veoma često:</i>	urtikarija koja može biti teška, alergijski dermatitis
<i>Povremeno:</i>	eksfolijativni dermatitis
<i>Retko:</i>	sistemska lupus eritematozus, pruritus

<i>Veoma retko:</i>	<i>Stevens-Johnson</i> sindrom*, toksična epidermalna nekroliza, fotosenzitivna reakcija, multififormni eritem, nodozni eritem, poremećaj pigmentacije, purpura, akne, hiperhidroza, alopecija, hirzutizam
<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)**, lihenoidna keratoza, onihomadeza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
<i>Retko:</i>	slabost mišića
<i>Veoma retko:</i>	poremećaj metabolizma kostiju (smanjenje vrednosti kalcijuma u plazmi i 25-hidroksi-holekalciferola u krvi), što dovodi do osteomalacije/osteoporoze, artralgijski bolovi u mišićima, spazam mišića
<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	fraktura
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Veoma retko:</i>	tubulointersticijalni nefritis, insuficijencija bubrega, oštećenje bubrežne funkcije (npr. albuminurija, hematurija, oligurija i povišenje uree u krvi/azotemija), retencija urina, učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Veoma retko:</i>	seksualne smetnje/erektilna disfunkcija, poremećaj spermatogeneze (sa smanjenim brojem i/ili motilitetom spermatozoida)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
<i>Veoma često:</i>	umor
Ispitivanja	
<i>Veoma često:</i>	povišena koncentracija gama-glutamilttransferaze (zbog indukcije jetrinih enzima), koja obično nije klinički relevantna
<i>Često:</i>	povišena koncentracija alkalne fosfataze u krvi
<i>Povremeno:</i>	povišene koncentracije transaminaza
<i>Veoma retko:</i>	povećanje intraokularnog pritiska, povišene koncentracije ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida u krvi. Izmenjeni nalazi funkcije štitne žlezde: snižene vrednosti L-tiroksina (FT4,T4,T3) i povišena vrednost TSH, obično bez kliničkih manifestacija, povišena vrednost prolaktina
<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	smanjena gustina kostiju
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
<i>Nepoznate učestalosti**:</i>	padovi (povezani sa ataksijom, vrtoglavicom, somnolencijom, hipotenzijom, konfuzijom, sedacijom, povezanim sa primenom karbamazepina) (videti odeljak 4.4 - <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)

*U nekim azijskim zemljama je prijavljeno kao retko neželjeno dejstvo (videti odeljak 4.4. - *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

****Dodatne neželjene reakcije na lek iz spontanih izveštaja (učestalost nije poznata)**

Postoje izveštaji o smanjenju gustine kostiju, osteopenije, osteoporoze i preloma kostiju kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom. Nije utvđen mehanizam po kome karbamazepin deluje na metabolizam kostiju.

Postoji sve više dokaza o vezi genetskih markera sa pojavom neželjenih reakcija kao što su SJS (*Stevens-Johnson* sindrom), TEN (toksična epidermalna nekroliza), DRESS, AGEP i multipapularni osip. Kod Japanaca i pacijenata evropskog porekla, te reakcije su se javljale prilikom korišćenja karbamazepina u prisutvu HLA-A*3101 alela. Drugi marker, HLA-B*1502 je pokazao jaku povezanost sa pojavom SJS i TEN kod Han Kineza, Tajlandana i drugih pacijenata azijskog porekla (za više informacija videti odeljke 4.2 i 4.4.).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

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

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Simptomi i znaci predoziranja uključuju centralni nervni sistem, kardiovaskularni i respiratorni sistem, kao i neželjene reakcije navedene u delu 4.8.

Centralni nervni sistem: depresija CNS-a; dezorijentacija, smanjen nivo svesti, somnolencija, agitacija, halucinacije, koma; zamućen vid, nerazgovetan govor, dizartrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, inicijalno hiperrefleksija, a kasnije hiporefleksija; konvulzije, psihomotorni poremećaji, mioklonus, hipotermija, midrijaza.

Respiratorni sistem: respiratorna depresija, plućni edem.

Kardiovaskularni sistem: tahikardija, hipotenzija i povremeno hipertenzija, poremećaji sprovođenja sa proširenim QRS kompleksom; sinkopa udružena sa srčanim zastojem.

Gastrointestinalni sistem: povraćanje, odloženo želudačno pražnjenje, smanjen motilitet creva.

Mišićno-skeletni sistem: bilo je prijavljenih slučajeva rabdomiolize, kao posledica toksičnosti karbamazepina.

Renalna funkcija: retencija urina, oligurija ili anurija; zadržavanje tečnosti, intoksikacija vodom kao posledica dejstva karbamazepina koji je sličan efektu antidiuretskog hormona.

Laboratorijske analize: hiponatremija, moguća metabolička acidoza, moguća hiperglikemija, povećane vrednosti mišićne kreatin fosfokinaze.

Terapija

Nema specifičnog antidota.

Lečenje bi u početku trebalo da zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Može biti potrebna i hospitalizacija. Potrebno je izmeriti koncentraciju leka u plazmi, kako bi se potvrdilo trovanje karbamazepinom i utvrdio stepen predoziranosti.

Preporučuje se pražnjenje želuca, gastrična lavaža i primena aktivnog uglja. Odlaganje pražnjenja želuca može rezultovati odloženom resorpcijom, dovodeći do relapsa tokom oporavka od intoksikacije. Treba primeniti suportivne mere u jedinicama intenzivne nege sa praćenjem srčanog rada i pažljivom korekcijom elektrolitnog disbalansa.

Posebne preporuke:

Preporučuje se hemoperfuzija ugljem. Hemodijaliza je efikasan metod u terapiji predoziranja karbamazepinom.

Treba očekivati relaps i pogoršanje simptoma drugog i trećeg dana nakon predoziranja, zbog odložene resorpcije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptik, neurotropni i psihotropni agens; derivat dibenzazepina

ATC šifra: N03AF01

Spektar dejstva karbamazepina kao antiepileptika obuhvata: parcijalne epileptične napade (jednostavne i kompleksne) sa ili bez sekundarne generalizacije; generalizovane tonično-kloničke napade, kao i kombinacije ovih tipova napada.

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

Antiepileptično dejstvo se uglavnom može pripisati redukciji oslobađanja glutamata i stabilizaciji neuronske membrane, dok je moguće da se antimanični efekat karbamazepina postiže depresornim dejstvom na transport dopamina i noradrenalina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Karbamazepin se resorbuje skoro u potpunosti, ali relativno sporo kada se koristi u obliku tablete. Nakon primene jedne doze tablete sa trenutnim oslobađanjem, prosečne maksimalne koncentracije nepromenjenog leka u plazmi se postižu u roku od 12 sati (tablete za žvakanje 6 sati; sirup 2 sata). U pogledu količine aktivne supstance koja je resorbovana, nema klinički značajne razlike između oralnih oblika. Nakon pojedinačne oralne doze od 400 mg karbamazepina (u obliku tableta), srednja vrednost maksimalne koncentracije nepromenjenog leka u plazmi iznosi približno 4,5 mikrograma/mL.

Bioraspoloživost karbamazepina u zavisnosti od oralnih formulacija leka iznosi 85 - 100%.

Hrana nema značajan uticaj na stepen i brzinu resorpcije, bez obzira na farmaceutski oblik leka.

Ravnotežne koncentracije karbamazepina u plazmi se postižu u roku od 1-2 nedelje, u zavisnosti od individualne autoindukcije karbamazepinom i heteroindukcije od strane drugih enzim-indukujućih lekova, kao i od stanja pacijenta pre početka terapije, primenjenih doza i trajanja terapije.

Različiti farmaceutski oblici karbamazepina mogu varirati u bioraspoloživosti; da bi se izbegao rizik od smanjenog dejstva ili pojave napada ili izraženih neželjenih dejstava, trebalo bi izbegavati promenu formulacije.

Distribucija

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

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

Biotransformacija

Karbamazepin se metaboliše u jetri, gde je najvažniji epoksidni put biotransformacije, kada se kao glavni metaboliti stvaraju 10,11- transdiol derivat i njegov glukuronid.

Citohrom P450 3A4 je glavna izoforma odgovorna za stvaranje karbamazepin-10,11-epoksida iz karbamazepina. Humana mikrozomalna epoksid hidrosilaza je enzim odgovoran za formiranje 10,11-transdiol derivata iz karbamazepin-10,11 epoksida. 9-hidroksi-metil-10-karbamoil akridan je manje važan metabolit povezan sa ovim putem. Nakon pojedinačne oralne doze karbamazepina, oko 30% se javlja u urinu kao krajnji produkt epoksidnog puta biotransformacije.

Ostali važni putevi biotransformacije karbamazepina dovode do raznih monohidroksiliranih jedinjenja, kao i do nastajanja N-glukuronida karbamazepina koji stvara UGT2B7.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije nepromenjenog karbamazepina je prosečno 36 sati nakon pojedinačne oralne doze, dok nakon ponovljene primene leka iznosi samo 16 - 24 sata (zbog autoindukcije monooksidaznog sistema jetre), što zavisi od dužine lečenja. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lekove koji indukuju enzime (npr. fenitoin, fenobarbiton), vrednost poluvremena eliminacije iznosi prosečno 9 - 10 sati.

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

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

Karakteristike pacijenata

Ravnotežne koncentracije karbamazepina u plazmi, koje se smatraju terapijskim, znatno variraju između pacijenata (interindividualno); kod većine pacijenata one se kreću u opsegu od 4 - 12 mikrograma/mL, što odgovara 17- 50 mikromola/mL. Koncentracije karbamazepin 10,11-epoksida (farmakološki aktivnog metabolita) su oko 30% koncentracije karbamazepina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Zbog ubrzane eliminacije leka kod dece, može biti potrebna primena većih doza (u mg/kg telesne mase) karbamazepina nego kod odraslih da bi se održale terapijske koncentracije.

Stariji pacijenti (65 godina i više)

Nema dokaza da je farmakokinetika karbamazepina kod starijih pacijenata izmenjena u poređenju sa mlađim odraslim osobama.

Pacijenti sa narušenom funkcijom jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, lokalne tolerancije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu bile dovoljne da bi se isključio teratogeni efekat karbamazepina kod ljudi.

Karcinogenost

Kod pacova tretiranih karbamazepinom tokom dve godine, došlo je do povećane incidence hepatocelularnih tumora kod ženki i benignih tumora testisa kod mužjaka. Međutim, do danas nema dokaza da su ovakva zapažanja od bilo kakvog značaja za terapijsku primenu karbamazepina kod ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Podaci kod životinja

Kumulativni dokazi iz različitih animalnih studija na miševima, pacovima i zečevima ukazuju da karbamazepin nema teratogeni potencijal, ili je on mali, u dozama značajnim za ljude. Međutim, studije na životinjama nisu bile dovoljne da isključe teratogeni efekat karbamazepina.

Objavljene studije ukazuju da je karbamazepin teratogen kod pacova i miševa (kraniofacijalne malformacije i malformacije udova) sa dejstvom kod miševa, koje je prijavljeno pri klinički relevantnim dozama.

U dostupnoj literaturi, kod višestrukih studija na glodarima prijavljena su ograničenja intrauterinog rasta (npr. smanjenje dužine između temena i trtične kosti), odloženo okoštavanje skeleta i smanjena težina fetusa.

U studiji reproduktivne toksičnosti kod pacova, potomstvo je imalo smanjeni prirast u telesnoj masi, pri dozi od 192 mg/kg/dan koju je dobijala majka.

U studijama na glodarima objavljenim u dostupnoj literaturi, postoje izveštaji o neurodegenerativnim promenama na moždanom tkivu mladunčadi izloženih karbamazepinu tokom trudnoće. Međutim, zbog ograničenja u dizajnu studija, toksikološki značaj i klinička relevantnost ovih nalaza su nejasni.

Fertilitet

U studijama toksičnosti hroničnih doza kod pacova koji su primali karbamazepin, došlo je do atrofije testisa i aspermatogeneze. Bezbednosna granica za ovaj efekat nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat;
- skrob, kukuruzni;
- povidon;
- celuloza, mikrokristalna;
- natrijum-skrobglikolat;
- magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister od PVC-Aluminijumske trake i tvrde PVC trake. Jedan blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi pet blistera (ukupno 5 x 10 tableta u pakovanju) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b.

Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01341-22-001

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

Datum prve dozvole: 12.03.2001.

Datum poslednje obnove dozvole:21.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00185-2023-8-003 od 04.12.2023.