

## **1. NAZIV LIJEKA**

**TEGRETOL<sup>®</sup>**

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

1 tableta sadrži 200 mg karbamazepina.

Za pomoćne tvari vidjeti 6.1. "Popis pomoćnih tvari"

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tablete.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1. Terapijske indikacije**

Epilepsija – generalizirani toničko-klonički i parcijalni napadi.

Obično, Tegretol nije efikasan u liječenju apsans (petit mal) i miokloničkih napada.

Štoviše, napadi se mogu pogoršati kod bolesnika s atipičnim apsans napadima

Paroksizmalna bol uzrokovana neuralgijom trigeminusa.

Profilaksa manično-depresivne psihoze kod bolesnika koji nisu dali zadovoljavajući odgovor na terapiju litijem.

### **4.2. Doziranje i način upotrebe**

Tegretol tablete se uzimaju s malo tekućine tokom obroka, nakon ili između obroka.

#### *Epilepsija*

Kad je to moguće Tegretol se primjenjuje kao monoterapija. Liječenje treba započeti s manjim dozama uz postepeno povećavanje dok se postigne terapijski efekat.

Određivanju optimalne doze može pomoći određivanje plazmatskih koncentracija lijeka.

#### Odrasli

Preporučena početna doza iznosi 100 do 200 mg (1/2 do 1 tableta Tegretola) jedanput ili dvaput na dan. Dnevna se doza postepeno povećava do postizanja optimalnog terapijskog odgovora, obično do 400 mg 2-3 puta na dan. Nekim je bolesnicima potrebno i 1600 do 2000 mg na dan.

### *Djeca*

Liječenje u djece starije od 4 godine može započeti dozom od 100 mg na dan, koja se povećava za 100 mg svakoe sedmice. S obzirom da tablete nisu primjerene manjoj djeci navedeno je doziranje za dobne skupine djece starije od 6 godina.

Djeca od 6 do 10 godina: 400 do 600 mg na dan (2 do 3 tablete Tegretola)

Djeca od 11 do 15 godina: 600 do 1000 mg na dan (3 do 5 tableta Tegretola)  
podijeljeno u 2 do 3 pojedinačne doze.

### *Stariji bolesnici*

Zbog mogućih interakcija, u starijih bolesnika dozu Tegretola treba odrediti s oprezom.

### *Bol trigeminalne neuralgije i ostalih bolnih sindroma*

Početna se doza od 200 do 400 mg na dan (od 1/2 do 1 tablete Tegretola dvaput na dan) postepeno povećava do prestanka boli. Uobičajena je doza 200 mg (1 tableta Tegretola) 3 do 4 puta na dan. U nekim je slučajevima potrebna doza od 1600 mg Tegretola dnevno. Doza se zatim postepeno smanjuje do najmanje efikasne doze održavanja. U starijih se bolesnika liječenje preporučuje započeti dozom od 100 mg dvaput na dan.

U bolesnika s bolnom dijabetičkom neuropatijom prosječna doza iznosi 200 mg (1 tableta Tegretola) 2-4 puta na dan.

### *Apstinencijski sindrom u alkoholičara*

Prosječna doza održavanja iznosi 200 mg (1 tableta Tegretola) triput na dan. U ozbiljnijim se slučajevima doza tokom prvih dana liječenja može povećati na 400 mg (2 tablete Tegretola) triput na dan. Bolesnicima s težim apstinencijskim simptomima, Tegretol se u početku liječenja kombinira sa sedativima-hipnoticima (npr. oksazepam, klometiazol, klordiazepoksid). Nakon prolaska akutnog stadija liječenje se može nastaviti samo Tegretolom.

### *Akutna manija i terapija održavanja u bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajima*

Dnevna doza obično iznosi 400 do 600 mg podijeljeno u 2-3 doze (1 tableta Tegretola dvaput ili triput na dan); iznimno se daje do 1600 mg na dan. U liječenju akutne manije dozu treba povisivati prilično brzo, dok se u terapiji održavanja u bolesnika s bipolarnim poremećajima preporučuju postepena i mala povećanja doze.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na karbamazepin i srodne lijekove, poznata preosjetljivost na bilo koji triciklički antidepresiv, AV-blok, depresija koštane srži ili akutna intermitentna porfirija u anamnezi, istovremeno liječenje MAO-inhibitorima. Liječenje MAO-inhibitorima treba prekinuti najmanje 2 sedmice prije početka liječenja Tegretolom, a ako je moguće i prije.

#### **4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**

##### **Posebna upozorenja**

Tokom liječenja Tegretolom može se prolazno ili trajno smanjiti broj leukocita. Češće je to prolazni poremećaj koji ne signalizira početak aplastične anemije ili agranulocitoze. Krvna se slika svim bolesnicima mora provjeriti prije početka liječenja te pratiti periodično tokom liječenja. Ako se broj leukocita ili trombocita trajno smanji ili se nastavi smanjivati tokom liječenja, bolesnika i kompletnu krvnu sliku treba pažljivo pratiti. U slučaju značajne depresije koštane srži liječenje Tegretolom treba prekinuti.

Bolesnike treba upozoriti na rane znakove hematoloških poremećaja, kao i na kožne i jetrene simptome. Bolesnik treba obavijestiti liječnika ako se pojave reakcije poput vrućice, angine, osipa, ulkusa u ustima, pojavljivanja modrica i petehijalnog krvarenja.

Osnovne jetrene pretrage treba učiniti prije započinjanja liječenja Tegretolom te ih treba periodično obavljati tokom liječenja, posebice u bolesnika s jetrenom bolesti u anamnezi i starijih bolesnika. U slučaju pogoršanja jetrene funkcije ili aktivne jetrene bolesti liječenje Tegretolom odmah treba prekinuti.

Teške jetrene reakcije na karbamazepin nastaju vrlo rijetko. Neki testovi jetrene funkcije mogu biti poremećeni tokom uzimanja karbamazepina, posebno gama glutamil transferaza i alkalna fosfataza. To vjerojatno nastaje zbog indukcije jetrenih enzima i nije razlog za ukidanje karbamazepina.

Blage kožne reakcije su većinom prolazne, nisu opasne i obično nestaju tokom nekoliko dana ili sedmica liječenja istom ili manjom dozom; bolesnika treba nadzirati. Ako se pojave simptomi ozbiljne kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom ili Lyellov sindrom, uzimanje Tegretola treba odmah prekinuti.

Bolesnicima s miješanim oblicima epilepsije koji uključuju apsanse, tipične ili atipične, Tegretol treba primjenjivati s oprezom jer može izazvati egzacerbaciju napada. Ako se pojave napadi, uzimanje Tegretola treba odmah prekinuti.

*Nagli prekid liječenja Tegretolom može precipitirati napade:*

Nagli prestanak uzimanja Tegretola može izazvati epileptične napade. Ako se u bolesnika s epilepsijom uzimanje Tegretola treba hitno prekinuti, treba ga zamijeniti s drugim odgovarajućim antiepileptikom (npr. diazepam i.v. i rektalno te fenitoin i.v.).

Unakrsna preosjetljivost između karbamazepina i okskarbazepina se može javiti kod 25-30% bolesnika.

Unakrsna preosjetljivost između karbamazepina i fenitoina se također može javiti.

Prijavljeni su i izolirani slučajevi poremećene reprodukcije kod muškaraca i/ili poremećene spermatogeneze. Uzročno-posljedična povezanost još nije utvrđena.

### *Tegretol i proizvodi estrogena i/ili progesterona:*

Zbog indukcije jetrenih enzima, Tegretol može uzrokovati izostanak efekta proizvoda koji sadrže estrogen i/ili progesteron. To može imati za posljedicu nedovoljnu kontracepciju, pojavu simptoma prijelomnog krvarenja ili krvavog iscjetka.

Bolesnicama koje uzimaju Tegreteol i trebaju oralni kontraceptiv, treba dati kontraceptiv koji ne sadrži manje od 50 µg estrogena ili treba razmotriti primjenu alternativnih metoda kontracepcije.

U slijedećim se stanjima preporučuje praćenje plazmatskih koncentracija karbamazepina: dramatično povećanje učestalosti napada, trudnoća, u djece i adolescenata, kod sumnje na poremećaje apsorpcije, kod sumnje na toksičnost pri primjeni više lijekova.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva napada kod novorođenčadi i/ili depresija disanja povezanih s upotrebom Tegretola i drugih lijekova za epilepsiju kod majke za vrijeme trudnoće. Također je prijavljeno nekoliko slučajeva povraćanja, proljeva i/ili smanjenog hranjenja kod novorođenčadi povezanih s upotrebom Tegretola kod majke za vrijeme trudnoće. Smatra se da ove reakcije predstavljaju sindrom ustezanja kod novorođenčadi.

### **Mjere opreza**

U bolesnika s anamnezom srčanih, jetrenih ili bubrežnih bolesti, s hematološkim neželjenim efektima na ostale lijekove ili s prekidom prethodnog liječenja Tegretolom, Tegretol se propisuje samo nakon kritičke procjene koristi u odnosu na rizike uz pažljivo praćenje.

Preporučuje se periodično obavljati osnovne i kompletne pretrage mokraće te ureu u krvi.

U djece koja dobivaju karbamazepin treba pomno pratiti profil lipida u serumu.

Tegretol ima blago antiholinergično djelovanje, te bolesnike s povećanim intraokularnim pritiskom tokom liječenja Tegretolom treba pomno nadzirati.

Tokom liječenja Tegretolom treba obratiti pozornost na mogućnost aktivacije latentne psihoze, a u starijih bolesnika na mogućnost konfuzije i agitacije.

Zbog interakcija i različite farmakokinetike u starijih bolesnika dozu Tegretola treba odrediti s oprezom.

### **4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija**

Citokrom P 450 3A4 (CYP 3A4) je glavni enzim koji katalizira stvaranje karbamazepina 10, 11-epoksida. Istovremeno uzimanje inhibitora CYP 3A4 može povećati plazmatsku koncentraciju karbamazepina i vjerojatnost nastanka neželjenih efekata. Istovremeno uzimanje induktora CYP 3A4 može povećati metabolizam karbamazepina, smanjiti njegovu koncentraciju u serumu i terapijski efekat. Također, prestankom uzimanja induktora CYP 3A4, može se smanjiti metabolizam karbamazepina i povećanje njegovih koncentracija u krvi.

*Lijekovi koji mogu povećati plazmatski nivo karbamazepina:*

Izonijazid, verapamil, diltiazem, dekstropropoksifen, viloksazin, fluoksetin, fluvoksamin, moguće cimetidin, acetazolamid, danazol, moguće despiramin, nikotinamid (u odraslih, samo u velikim dozama), nefazodon, makrolidni antibiotici (eritromicin, troleandomicin, josamicin, klaritromicin), azoli (itrakonazol, ketokonazol, flukonazol), terfenadin, loratadin, sok grejpa, inhibitori proteaze za liječenje HIV-a (ritonavir).

Budući da povećan nivo karbamazepina u serumu može za posljedicu imati neželjne efekte (vrtoглаvica, pospanost, ataksija, diplopija), dozu Tegretola treba prilagoditi nivou u plazmi i nastaviti je pratiti.

*Lijekovi koji mogu smanjiti plazmatski nivo karbamazepina:*

Fenobarbital, fenitoin, primidon, teofilin, rifampicin, cisplatin, doksorubicin i (iako su podaci kontradiktorni) moguće klonazepam, valproična kiselina i okskarbazepin. Meflokin može antagonizirati antiepileptički efekat Tegretola. Valproična kiselina, valpromid i primidon mogu povećati plazmatski nivo farmakološki aktivnog karbamazepin 10,11-epoksid metabolita. Dozu Tegretola treba u tom slučaju prilagoditi.

Tokom istovremene primjene s felbamatom, nivo karbamazepina u plazmi može biti snižena.

Izotretinoin može promijeniti bioraspoloživost i/ili klirens karbamazepina i karbamazepin 10,11-epoksid metabolita; koncentraciju karbamazepina u plazmi treba pratiti.

Biljni pripravak gospina trava (*Hypericum perforatum*) može također smanjiti koncentraciju karbamazepina.

*Efekat karbamazepina na plazmatsku koncentraciju ostalih lijekova pri istovremenoj primjeni:*

Karbamazepin može smanjiti plazmatsku koncentraciju nekih lijekova dok im se efekti mogu umanjiti ili sasvim nestati. Stoga se pri istovremenoj primjeni s karbamazepinom doziranje mora prilagoditi slijedećim lijekovima:

Levotiroksin, klobazam, klonazepam, etosuksimid, primidon, valproična kiselina, alprazolam, kortikosteroidi, ciklosporin, digoksin, doksiciklin, derivati dihidropiridina (felodipin, izradipin), indinavir, sakvinavir, ritonavir, haloperidol, imipramin, metadon, tramadol, oralni kontraceptivi (vidi poglavlje 4.4.), gestrinon, tibolon, toremifen, teofilin, oralni antikoagulansi (varfarin), lamotrigin, tiagabin, topiramat, triciklički antidepresivi (imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin), klozapin, okskarbazepin, olanzapin, riperidon i itrakonazol.

Karbamazepin može povećati ili smanjiti plazmatske nivoe fenitoina, a rijetko povećati nivoe mefenitoina.

*Ostale kombinacije koje treba uzeti u obzir:*

Pri istovremenoj primjeni karbamazepina i paracetamola može se smanjiti bioraspoloživost paracetamola.

Pri istovremenoj primjeni karbamazepina i izonijazida može se povećati hepatotoksičnost izonijazida.

Krabamazepin u kombinaciji s litijem ili metoklopramidom ili neurolepticima (haloperidol, tioridazin) povećati učestalost neuroloških neželjenih efekata.

Pri istovremenoj primjeni karbamazepina i nekih diuretika (hidrohlorotiazid, furosemid) može doći do simptomatske hiponatremije.

Karbamazepin može antagonizirati efekte nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (pankuronij); tada treba povećati dozu mišićnih relaksansa, a bolesnika pomno pratiti.

Tegretol, poput svih ostalih psihotropnih lijekova može smanjiti toleranciju na alkohol, te se tokom liječenja preporučuje suzdržavanje od alkohola.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

*Upotreba tokom trudnoće*

Pri liječenju trudnica s epilepsijom potreban je poseban oprez.

Preporučuje se monoterapija Tegretolom, kad god je to moguće, budući da je uočena veća incidencija kongenitalnih anomalija u djece čije su majke dobivale kombinaciju anti-epileptika u odnosu na djecu majki koje su dobivale monoterapiju.

Ako žena koja se liječi Tegretolom zatrudni, ili ako se pojavi problem inicijacije liječenja Tegretolom tokom trudnoće, treba oprezno procijeniti moguću korist od mogućeg rizika za plod, posebice tokom prvog tromjesečja. Treba dati najmanju efikasnu dozu Tegretola te se preporučuje praćenje koncentracija lijeka u plazmi.

Poznato je da je veća sklonost razvojnim poremećajima, uključujući malformacije, ukoliko se majke koje imaju epilepsiju ne liječe tokom trudnoće. Mogućnost da karbamazepin, kao i svi drugi antiepileptici, povećava taj rizik je zabilježena, ali nije ustanovljena kauzalna povezanost evidentirana u kontroliranim kliničkim studijama. Ipak, prijavljeni su razvojni poremećaji i malformacije, uključujući spinu bifidu kao i ostale kongenitalne anomalije (npr. karniocefalni defekti, kardiovaskularne malformacije i anomalije raznih tjelesnih sistema), koji se povezuju s Tegretolom. Bolesnice treba upoznati s mogućnošću povećanog rizika za malformacije te im omogućiti antenatalni skrining.

S obzirom da tokom trudnoće nastaje manjak folne kiseline, a antiepileptički lijekovi mogu taj manjak povećati, preporučuje ga se nadomjestiti.

Da bi se spriječila krvarenja u novorođenčeta, preporučuje se davanje vitamina K<sub>1</sub> trudnici tokom posljednjih sedmica trudnoće i novorođenčetu.

*Upotreba u dojilja*

S obzirom da karbamazepin prolazi u humano mlijeko, treba procijeniti prednosti dojenja u odnosu na malu mogućnost neželjenih efekata u dojenčeta. Dojilje koje se liječe Tegretolom, stoga, mogu dobiti ako se dijete nadzire zbog mogućih neželjenih efekata (npr. pretjerana pospanost, alergijske kožne reakcije).

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Bolesnike treba upozoriti na umanjenu sposobnost reagiranja pri upravljanju vozilima ili mašinama zbog moguće vrtoglavice i pospanosti koje se javljaju osobito u početku liječenja Tegretolom. Vozilima i mašinama bi smjeli upravljati samo bolesnici čija je epilepsija primjereno kontrolirana.

#### 4.8. Neželjeni efekti

U početku liječenja, ako je početna doza previsoka ili pri liječenju starijih bolesnika, neki neželjeni efekti nastaju često ili vrlo često: npr. neželjeni efekti centralnog nervnog sistema (vrtoglavica, glavobolja, ataksija, pospanost i umor i diplopija), gastrointestinalni poremećaji (mučnina i povraćanje) i alergijske kožne reakcije.

Neželjeni efekti ovisni o dozi uobičajeno nestaju nakon nekoliko dana, spontano ili nakon smanjenja doze. Neželjeni efekti centralnog nervnog sistema manifestacije su relativnog predoziranja ili značajnih fluktuacija razina u plazmi. U tim se slučajevima preporučuje praćenje plazmatskih koncentracija i podjela ukupne dnevne doze u nekoliko manjih pojedinačnih doza (npr. 3-4).

Neželjene efekte razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

Vrlo česte >1/10 (>10 %); česte >1/100 i < 1/10 (>1% i < 10 %); manje česte >1/1000 i < 1/100 (>0,1% i < 1 %); rijetke >1/10000 i < 1/1000 (>0,01% i < 0,1 %) te vrlo rijetke < 1/10000 (< 0,01 %)

##### *Centralni nervni sistem*

Neurološke:

Vrlo česte: vrtoglavica, ataksija, pospanost, umor.

Česte: glavobolja, diplopija, poremećaji akomodacije (zamućen vid).

Manje česte: nehotični nenormalni pokreti (tremor, distonija, tikovi), nistagmus.

Rijetke: orofacijalna diskinezija, okulomotorni poremećaji, poremećaji govora (dizartrija), koreoatetozna, periferni neuritis, parestezija, slabost mišića, paretički simptomi.

Prijavljeni su i neki slučajevi neuroleptičkog malignog sindroma, naročito u vezi s neurolepticima, ali uzročna povezanost nije jasna.

Psihijatrijske:

Rijetke: halucinacije (vidne ili slušne), depresija, gubitak apetita, nemir, agresivnost, agitacija, konfuzija.

Vrlo rijetke: aktivacija psihoze.

##### *Koža*

Vrlo česte: alergijske kožne reakcije, urtikarija koja može biti i teška.

Manje česte: ekfolijativni dermatitis i eritroderma.

Rijetke: sindrom sličan lupus eritematodesu, svrbež.

Vrlo rijetke: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, fotosenzitivnost, eritema multiforme i nodosum, promjene pigmentacije kože, purpura, akne, znojenje, gubitak kose.

Rijetko je prijavljen i hirzutizam, ali uzročna povezanost nije jasna.

#### *Hematološki sistem*

Vrlo česte: leukopenija.

Česte: trombocitopenija, eozinofilija.

Rijetke: leukocitoza, limfadenopatija, manjak folne kiseline.

Vrlo rijetke: agranulocitoza, aplastična anemija, aplazija crvene krvne loze, megaloblastična anemija, akutna intermitenta profirija, retikulocitoza i moguće hemolitična anemija.

#### *Jetra*

Vrlo česte: povišen gama-GT (zbog indukcije jetrenih enzima), obično nije klinički relevantno.

Česte: povišena alkalna fosfataza.

Manje česte: povišene transaminaze.

Rijetke: hepatitis (kolestatski, hepatocelularni ili miješani), žutica.

Vrlo rijetke: granulomatozni hepatitis, zatajenje jetre.

#### *Gastro-intestinalni sistem*

Vrlo česte: mučnina, povraćanje.

Česte: suha usta.

Manje česte: proljev, zatvor.

Rijetke: bol u trbuhu.

Vrlo rijetke: glositis, stomatitis, pankreatitis.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Rijetke: odgođen multiorganski poremećaj s vrućicom, kožnim osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, limfomu-sličnim poremećajem, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepato-splenomegalijom i poremećenim testovima jetrene funkcije, koji mogu biti u različitim kombinacijama. Drugi organi također mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, gušterača, miokard, kolon).

Vrlo rijetke: aseptički meningitis s mioklonusom i perifernom eozinofilijom, anafilaktička reakcija, angioedem.

Liječenje treba odmah prekinuti ako nastane takva reakcija preosjetljivosti.

#### *Kardiovaskularni sistem*

Rijetke: poremećaji srčane provodljivosti, hipertenzija ili hipotenzija.



Vrlo rijetke: bradikardija, aritmije, AV-blok sa sinkopom, kolaps, kongestivno srčano zatajenje, pogoršanje koronarne arterijske bolesti, tromboflebitis, tromboembolija.

#### *Endokrini sistem i metabolizam*

Česte: edem, retencija tekućine, povećanje tjelesne težine, hiponatrijemija i smanjena osmolarnost plazme zbog učinka sličnom antidiuretskom hormonu, dovodeći rijetko do trovanja vodom sa slijedećim simptomima: letargijom, povraćanjem, glavoboljom, mentalnom konfuzijom, neurološkim poremećajima.

Vrlo rijetke: povećanje prolaktina sa ili bez kliničkih simptoma kao galaktoreja, ginekomastija, poremećaj testova funkcije štitne žlijezde, snižen l-tiroksin (FT4, T4, T3) i povećan TSH, uglavnom bez kliničkih manifestacija, poremećaj metabolizma kostiju (snižen kalcij i 25-OH-kolekalciferol u plazmi), koji dovodi do osteomalacije, povećana razina kolesterola (uključujući HDL-kolesterol i trigliceride).

#### *Urogenitalni sistem*

Vrlo rijetko: intersticijski nefritis, zatajenje bubrega, disfunkcija bubrega (albuminurija, hematurija, oligurija, povišen BUN/azotemija), često mokrenje, retencija urina, seksualni poremećaji /impotencija.

#### *Reproduktivni sistem*

Prijavljeni su izolirani slučajevi oštećenja fertiliteta u muškaraca i/ili abnormalne spermatogeneze. Kauzalna povezanost još nije utvrđena.

#### *Osjetila*

Vrlo rijetko: poremećaji okusa, opaciteti leće, konjunktivitis, slušni poremećaji (npr. tinitus, hiperakuzija, hipoakuzija, poremećaj percepcije visine glasa).

#### *Mišićno-koštani sistem*

Vrlo rijetko: artralgiya, bol i grčevi mišića.

#### *Respiratorni sistem*

Vrlo rijetko: plućna preosjetljivost (vrućica, dispneja, pneumonitis ili pneumonija).

### **4.9. Predoziranje**

Prvi znakovi i simptomi pojavljuju se 1-3 sata nakon predoziranja. Znakovi i simptomi predoziranja uključuju centralni nervni sistem, kardiovaskularni ili respiratorni sistem. Dominantni su neurološki i neuromuskularni simptomi.

*Centralni nervni sistem:* depresija centralnog nervnog sistema, dezorijentiranost, pospanost, agitacija, halucinacije, koma, zamućen vid, poremećen govor, dizartrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, u početku hiperrefleksija, a kasnije hiporefleksija, konvulzije, psihomotorni poremećaji, mioklonus, hipotermija i midrijaza.

*Respiratorni sistem:* respiratorna depresija, pulmonarni edem.

*Kardiovaskularni poremećaji:* općenito su blagi, a ozbiljne se srčane komplikacije pojavljuju samo nakon iznimno velikih doza (>60 g). Simptomi su: tahikardija, hipotenzija i hipertenzija, poremećaji provođenja s produženjem QRS kompleksa, sinkopa povezana sa srčanim arestom.

Znakovi predoziranja se mogu očitovati i kao poremećaji u probavnom sistemu (povraćanje, produženo gastrično pražnjenje, smanjen motilitet crijeva), te poremećaji bubrežne funkcije (retencija urina, oligurija ili anurija, retencija tekućine, intoksikacija vodom zbog ADH sličnom učinku karbamazepina).

*Laboratorijski nalazi* mogu također biti poremećeni (hiponatremija, moguća metabolička acidoza, moguća hiperglikemija, povećana mišićna kreatinin-fosfokinaza).

Liječenje:

Specifični antidot ne postoji. Liječenje je uglavnom bolničko, u početku ovisi o bolesnikovu kliničkom stanju. Da bi se potvrdilo predoziranje karbamazepinom i ustvrdila veličina predoziranja treba izmjeriti plazmatsku koncentraciju karbamazepina. Preporučuje se ispiranje želuca i primjena aktivnog ugljena. Najvažnije su suportivne mjere kontinuirano nadziranje srčanog rada i pažljivo korigiranje ravnoteže elektrolita u jedinici intenzivne skrbi. Zbog odgođene apsorpcije, drugog i trećeg dana nakon predoziranja treba očekivati relaps i pogoršanje simptoma.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

*Farmakoterapijska skupina:*

N03AF01 – Pripravci koji djeluju na nervni sistem; Antiepileptici; Derivati karboksamida.

Osnova je antiepileptičnog djelovanja karbamazepina smanjeno oslobađanje glutamata i stabiliziranje neuronske membrane, a za njegova antimanična obilježja odgovorno je smanjenje dopaminergičnog i noradrenergičnog provođenja impulsa. Karbamazepin također inhibira ponavljana izbijanja neurona i smanjuje sinaptičko širenje ekscitacijskih impulsa. Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja karbamazepina blokiranje natrijskih kanala.

U liječenju epilepsije pogodan je za monoterapiju i za kombiniranje s ostalim antiepilepticima. Psihotropno djelovanje omogućuje bolju kontaktibilnost i resocijalizaciju bolesnika s epilepsijom ili s manično-depresivnom psihozom. Karbamazepin najčešće sprječava

paroksizmalnu bol idiopatske neuralgije trigeminusa. U alkoholičara s apstinencijskim sindromom povećava prag za izbijanje konvulzija i umanjuje apstinencijske simptome.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Karbamazepin se apsorbira iz tableta gotovo u cijelosti, ali relativno sporo. Nakon uzimanja jedne oralne doze u obliku tableta vršne se plazmatske koncentracije nepromijenjenog karbamazepina postižu tokom 12 sati. Nakon jedne oralne doze od 400 mg karbamazepina u obliku tableta, prosječna vršna koncentracija nepromijenjenog karbamazepina u plazmi iznosi otprilike 4,4 µg/ml. Uzimanje s hranom ne utiče bitno na brzinu apsorpcije i količinu apsorbirane tvari. Ravnotežne se plazmatske koncentracije karbamazepina postižu tokom 1 do 2 sedmice, što je individualno i ovisno o autoindukciji samog karbamazepina i heteroindukciji zbog ostalih lijekova koji potiču jetrene enzime, te o statusu prije liječenja, dozi i trajanju liječenja.

70 do 80 % karbamazepina se veže na plazmatske bjelančevine. Koncentracija nepromijenjenog lijeka u moždanom likvoru i slini odražava dio lijeka u plazmi nevezan za plazmatske bjelančevine (20 do 30 %). Koncentracije u mlijeku iznose 25 do 60 % odgovarajuće plazmatske koncentracije. Karbamazepin prolazi kroz posteljicu. Nakon potpune apsorpcije, volumen raspodjele karbamazepina iznosi 0,8 do 1,9 l/kg.

Poluvrijeme eliminacije nepromijenjenog karbamazepina nakon jedne oralne doze iznosi u prosjeku oko 36 sati, dok nakon ponavljane primjene iznosi samo 16 do 24 sata (zbog autoindukcije jetrenog sistema monooksigenaza), ovisno o duljini liječenja. U bolesnika koji istodobno uzimaju ostale lijekove koji potiču jetrene enzime (npr. fenitoin, fenobarbital) poluvrijeme izlučivanja iznosi 9 do 10 sati.

Prosječno poluvrijeme eliminacije 10,11-epoksid metabolita iz plazme nakon jedne oralne doze samog epoksida iznosi oko 6 sati. Nakon primjene jedne oralne doze od 400 mg karbamazepina, 72 % ga se izluči u mokraći, a 28 % u stolici. Oko 2 % doze se obnavlja u mokraći kao nepromijenjen lijek, a oko 1 % kao farmakološki djelatni 10,11-epoksid metabolit. Karbamazepin se metabolizira u jetri, a najvažniji je epoksidski put biotransformacije, gdje su glavni metaboliti 10,11-trans diol derivat i njegov glukuronid. Manje je bitan metabolit istog biotransformacijskog puta 9-hidroksi-metil-10-karbamoil akridan. Nakon jedne oralne doze karbamazepina oko 30 % ga se pojavljuje u mokraći u obliku krajnjih metabolita epoksidskog puta biotransformacije.

Ostali važni biotransformacijski putovi karbamazepina proizvode razne monohidroksilirane tvari, kao i N-glukuronid karbamazepina.

## **5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti**

Ispitivanja akutne toksičnosti vršena su u miševa, štakora, kunića i zamoraca. LD<sub>50</sub> određena je nakon oralne primjene, te su zabilježene vrijednosti od 3750 mg/kg u miša, 4025 mg/kg u štakora, dok se u kunića vrijednosti kreću između 1500 i 2680 mg/kg. U zamoraca je određen LD<sub>50</sub> od 920 mg/kg.

Studije karcinogenosti karbamazepina provedene su u štakora s dozama od 25, 75 i 250 mg/kg dnevno tokom 2 godine. Tokom ispitivanja dokazana je povećana učestalost hepatocelularnih tumora u ženki i benignih intersticijskih adenoma u testisima mužjaka. No međutim, ne postoji dokaz da je ova pojava značajna za humanu primjenu karbamazepina. Karbamazepin ne izaziva promjene na bakterijskoj DNK, u kromosomskim studijama somatskih stanica (koštana srž) i germinalnim epitelnim stanicama (mišja spermatogonija i spermatocite), te u testu na stanicama mišjeg limfoma.

Studije reprodukcije u štakora ukazuju na to da karbamazepin uzrokuje oštećenja u oralnim dozama 10 do 25 puta većim od preporučene humane doze od 1200 mg. U studijama teratogenosti provedenim u štakora, javljaju se malformacije na rebrima i na nepcu. Reprodukcijske studije u štakora ukazuju na to da mladunčad ženki kojima je primijenjena doza od 200 mg/kg ima manji prirast tjelesne težine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Celuloza, mikrokristalina, karmelozanatrij, silicij dioksid koloidni, bezvodni, magnezij stearat.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3. Rok trajanja**

60 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

50 (5x10) tableta u PVC/Al blister pakovanju.

### **6.6. Upute o upotrebi/rukovanju**

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

### **6.7. Ime i adresa proizvođača, odnosno podnosioca zahtjeva**

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 49  
10 000 Zagreb, Hrvatska i

NOVARTIS, Basel, Švicarska u suradnji

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Predstavništvo u BiH  
Trg Heroja 10, Sarajevo

### **6.8. Način i mjesto izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

### **6.9. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet:**

**Datum revizije SmPC-a:**

**Septembar, 2008.**

**Šef Instituta**

**Prof.dr Nedžad Mulabegović**