

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tegretol CR 200
Tegretol CR 400
tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tegretol CR 200
Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 200 mg karbamazepínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 0,22 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.

Tegretol CR 400

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 400 mg karbamazepínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 0,44 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním

Tegretol CR 200: béžovooranžové oválne mierne bikonvexné tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s označením H/C na jednej a C/G na druhej strane.

Tegretol CR 400: hnedooranžové oválne mierne bikonvexné tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s označením ENE/ENE na jednej a CG/CG na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tegretol CR 200 a Tegretol CR 400 je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom.

- Epilepsia
- Komplexné alebo simplexné parciálne záchvaty (so stratou vedomia alebo bez nej), so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej.
- Generalizované tonicko-klonické záchvaty. Zmiešané formy záchvatov.

Tegretol je vhodný tak na monoterapiu, ako aj na kombinovanú terapiu.

Tegretol obvykle neúčinkuje proti absenciám (petit mal) a myoklonickým záchvatom (pozri časť 4.4).

- Akútna mánia a udržiavacia liečba na prevenciu alebo zmiernenie recidívy pri bipolárnych afektívnych poruchách.
- Alkoholický abstinenčný syndróm.
- Idiopatická neuralgia trojklaného nervu a neuralgia trojklaného nervu pri sclerosis multiplex (typická alebo atypická). Idiopatická glosofaryngeálna neuralgia.
- Bolestivá diabetická neuropatia.
- Diabetes insipidus centralis. Polyúria a polydipsia neurohormonálneho pôvodu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epilepsia

Tegretol sa má podať ako monoterapia vždy, keď je to možné.

Liečba sa má začať nízkou dennou dávkou, ktorá sa pomaly zvyšuje až do dosiahnutia optimálneho účinku.

Dávka karbamazepínu má byť upravená podľa individuálnej potreby pacienta na dosiahnutie potrebnej kontroly záchvatov. Pri určení optimálneho dávkovania môže pomôcť stanovenie hladín v plazme. Pri liečbe epilepsie je zvyčajne potrebná dávka karbamazepínu navodzujúca celkovú plazmatickú koncentráciu v rozsahu 4 až 12 mikrogramov/ml (17 až 50 mikromólov/liter) (pozri časť 4.4).

Keď sa Tegretol pridáva k inej antiepileptickej liečbe, má sa to urobiť postupne pri zachovaní, alebo, ak je to potrebné, úprave dávkovania pôvodného antiepileptika (pozri časť 4.5).

Cieľová populácia/Dospelí

Na začiatku 100 až 200 mg 1- alebo 2-krát denne; dávkovanie sa má pomaly zvyšovať až do dosiahnutia optimálnej odpovede - spravidla pri 400 mg 2- až 3-krát denne. U niektorých pacientov môže byť potrebných 1 600 mg alebo dokonca 2 000 mg denne.

Pediatrická populácia

U 4-ročných a mladších detí sa odporúča začiatková dávka 20 až 60 mg denne, ktorá sa zvyšuje každý druhý deň o 20 až 60 mg. U detí starších ako 4-ročných sa môže liečba začať 100 mg denne a dávkovanie sa zvyšuje v týždňových intervaloch o 100 mg.

Udržiavacie dávkovanie: 10 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti denne rozdelených na čiastkové dávky, napr.:

- vek do 1 roka 100 až 200 mg denne,
- vek 1 až 5 rokov 200 až 400 mg denne,
- vek 6 až 10 rokov 400 až 600 mg denne,
- vek 11 až 15 rokov 600 až 1 000 mg denne,
- vek 15 a viac rokov 800 až 1 200 mg denne (rovnako ako dávka pre dospelých).

Maximálne odporúčané dávkovanie:

- vek do 6 rokov 35 mg/kg/deň,
- vek 6 až 15 rokov 1 000 mg/deň,
- vek 15 a viac rokov 1 200 mg/deň.

Tablety majú deliacu ryhu a možno ich rozlomiť na polovice, aby sa pacientovi uľahčilo prehĺtanie.

Akútna mánia a udržiavacia liečba bipolárnych afektívnych porúch

Dávkovacie rozmedzie: asi 400 až 1 600 mg denne, zvyčajné dávkovanie je 400 až 600 mg denne podávané v 2 až 3 čiastkových dávkach.

Pri akútnej mánii sa má dávkovanie zvyšovať pomerne rýchlo, zatiaľ čo pri udržiavacej liečbe bipolárnych porúch sa odporúča zvyšovanie dávky po malých množstvách, aby sa zaistila optimálna znášanlivosť.

Alkoholický abstinenčný syndróm

Priemerné dávkovanie: 200 mg 3-krát denne. V závažných prípadoch možno dávkovanie počas prvých dní zvýšiť (napr. na 400 mg 3-krát denne). Na začiatku liečby ťažkých abstinenčných prejavov sa má Tegretol podávať v kombinácii s liečivami so sedatívnym a hypnotickým účinkom (napr. klobetiazolom, chlórdiazepoxidom). Po skončení akútnej fázy možno Tegretol podávať ďalej ako monoterapiu.

Neuralgia trojklaného nervu

Dospelí

Začiatková dávka 200 až 400 mg denne sa má pomaly zvyšovať až do odstránenia bolesti (obvykle pri 200 mg 3- až 4-krát denne). Dávkovanie sa má potom postupne znižovať na najnižšiu možnú udržiavaciu hladinu. Maximálna odporúčaná dávka je 1 200 mg/deň. Pri odstránení bolesti má byť liečba postupne ukončená, až do opätovných atakov bolesti.

Starší pacienti (65-roční a starší)

Vzhľadom na liekové interakcie a odlišnú farmakokinetiku antiepileptík sa má pri určení dávkovania Tegretolu u starších pacientov postupovať opatrne. U starších pacientov sa odporúča začiatková dávka 100 mg 2-krát denne. Začiatková dávka 100 mg denne sa má pomaly zvyšovať až do odstránenia bolesti (obvykle pri 200 mg 3- až 4-krát denne). Dávkovanie sa má potom postupne znižovať na najnižšiu možnú udržiavaciu hladinu. Maximálna odporúčaná dávka je 1 200 mg/deň. Pri odstránení bolesti má byť liečba postupne ukončená, až do opätovných atakov bolesti.

Bolestivá diabetická neuropatia

Priemerné dávkovanie: 200 mg 2- až 4-krát denne.

Diabetes insipidus centralis

U detí sa má dávkovanie znížiť úmerne veku a telesnej hmotnosti dieťaťa. Priemerné dávkovanie u dospelých: 200 mg 2- až 3-krát denne.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene/obličiek

K dispozícii nie sú žiadne údaje o farmakokinetike karbamazepínu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Spôsob podávania

Tegretol CR tablety možno užívať počas jedla, po jedle alebo medzi jedlami. Tegretol CR tablety (buď celá tableta, alebo iba polovica tablety, podľa odporúčania lekára) sa majú prehĺtať nerozhryzené s malým množstvom tekutiny.

Tegretol CR tablety sú vzhľadom na pomalé, riadené uvoľňovanie liečiva určené na užívanie 2-krát denne.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na karbamazepín alebo liečivá s príbuznou štruktúrou (napr. tricyklické antidepresíva), alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s átrioventrikulárnou blokádou.
- Pacienti s útlmom kostnej drene v anamnéze.
- Pacienti s hepatickými porfýriami v anamnéze (napr. porphyria acuta intermittens, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda).

- Používanie Tegretolu v kombinácii s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tegretol sa má podávať len pod dohľadom lekára. Tegretol sa má použiť len po kritickom zvážení prínosu a rizika liečby a pri dôslednom sledovaní u pacientov, ktorí majú v anamnéze poruchu funkcie srdca, pečene alebo obličiek, nežiaduce hematologické reakcie na iné lieky, alebo prerušenia liečby Tegretolom.

Hematologické účinky

Tegretol sa spájal s agranulocytózou a aplastickou anémiou, ale vzhľadom na veľmi nízku incidenciu týchto ochorení je ťažké získať štatisticky významný odhad rizika pri Tegretole. Celkové riziko u bežnej neliečenej populácie sa odhadlo na 4,7 osôb z milióna za rok pri agranulocytóze a 2,0 osoby z milióna za rok pri aplastickej anémii.

V súvislosti s užívaním Tegretolu sa príležitostne až často vyskytuje prechodné alebo trvalé zníženie počtu trombocytov alebo leukocytov. Vo väčšine prípadov sú však tieto účinky prechodné a nie je pravdepodobné, že by signalizovali začiatok aplastickej anémie alebo agranulocytózy. Napriek tomu sa má ako východisková hodnota pred začiatkom liečby a neskôr v pravidelných intervaloch stanovovať úplný krvný obraz vrátane trombocytov (a prípadne retikulocytov a železa v sére).

Ak je počet leukocytov alebo trombocytov jednoznačne nízky alebo sa zníži počas liečby, je potrebné dôsledne sledovať pacienta a jeho úplný krvný obraz. Tegretol sa má vysadiť, ak sa objavia akékoľvek dôkazy významného útlmu kostnej drene.

Pacientov je potrebné upozorniť na včasné toxické prejavy a príznaky prípadnej hematologickej poruchy, ako aj na prejavy kožných alebo pečenejových reakcií. Pacienti majú byť poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom, ak sa u nich vyskytnú reakcie ako horúčka, bolesť hrdla, exantém, ulcerácie v ústnej dutine, ľahko sa tvoriace podliatiny, krvácania prejavujúce sa ako purpura alebo petechie.

Závažné kožné reakcie

Pri Tegretole sa zaznamenali veľmi zriedkavo kožné reakcie vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN; známej aj ako Lyellov syndróm) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS). Pacienti so závažnými dermatologickými reakciami môžu vyžadovať hospitalizáciu, keďže tieto stavy môžu ohrozovať život a končiť smrťou. Väčšina prípadov SJS/TEN sa objaví v prvých mesiacoch liečby Tegretolom. V krajinách s prevažne kaukazskou populáciou je výskyt týchto reakcií 1 až 6 prípadov na každých 10 000 nových užívateľov. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky poukazujúce na závažné kožné reakcie (napr. SJS /TEN), Tegretol sa má okamžite vysadiť a má sa zvažovať alternatívna liečba.

Farmakogenomika

K dispozícii je narastajúce množstvo dôkazov poukazujúcich na úlohu rôznych HLA alel u pacientov s predispozíciou na imunitou sprostredkované nežiaduce reakcie.

Spojitosť s HLA-A*3101

Alela Human Leukocyte Antigen (HLA)-A*3101 môže byť rizikovým faktorom v rozvoji kožných nežiaducich reakcií ako sú SJS, TEN, DRESS, AGEP a makulopapulárna vyrážka. V retrospektívnych celogenómových štúdiách japonskej a severoeurópskej populácie sa zistila spojitosť medzi závažnými kožnými reakciami (SJS, TEN, DRESS, AGEP a makulopapulárna vyrážka) súvisiacimi s použitím karbamazepínu a prítomnosťou alely HLA-A*3101 u týchto pacientov.

Frekvencia alely HLA-A*3101 sa medzi jednotlivými etnikami značne líši, jej frekvencia je asi 2 až 5 % u európskej populácie a približne 10 % u japonskej populácie. U väčšiny európskej, austrálskej, ázijskej, africkej a severoamerickej populácie je frekvencia tejto alely nižšia ako 5 %, s možnými výnimkami v rozsahu 5-12 %. Prevalencia nad 15 % sa odhaduje u niektorých etník v Južnej Amerike (Argentína a Brazília), Severnej Amerike (v USA kmene Navajo a Sioux, v Mexiku Sonora Seri) a

Južnej Indii (oblasť Tamil Nadu) a v rozsahu 10 - 15 % u iných pôvodných etník uvedených svetových regiónov.

Uvedená frekvencia alely predstavuje percento chromozómov v špecifikovanej populácii, ktorá je nositeľom danej alely, t.j. percento pacientov, ktorí sú nositeľmi kópie alely aspoň na jednom z ich dvoch chromozómov (frekvencia nosičov), je takmer dvojnásobné oproti frekvencii alely. Preto je percento pacientov, ktorí môžu byť v ohrození, takmer dvojnásobné oproti frekvencii alely.

Pred začatím liečby Tegretolom je potrebné zvážiť testy na prítomnosť alely HLA-A*3101 u pacientov pochádzajúcich z geneticky rizikových populácií (napr. pacienti japonskej a kaukazskej populácie, pacienti domorodých populácií Ameriky, hispánska populácia, pacienti z Južnej Indie, pacienti arabského pôvodu) (pozri časť 6.7 Informácia pre zdravotníckych pracovníkov). Použitiu Tegretolu u testovaných pacientov s pozitívnym nálezom HLA-A*3101 je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ prínos jednoznačne nepreváži riziká. Pre pacientov už užívajúcich Tegretol sa skrining vo všeobecnosti neodporúča, keďže riziko SJS/TEN, AGEP, DRESS a makulopapulárnej vyrážky sa vo veľkej miere obmedzuje na prvé mesiace liečby, bez ohľadu na prítomnosť alely HLA-A*3101.

Spojitosť s HLA-B*1502

V retrospektívnych štúdiách s pacientmi čínskeho a thajského pôvodu sa zistila silná korelácia medzi kožnými reakciami typu SJS/TEN súvisiacimi s karbamazepínom a prítomnosťou alely Human Leukocyte Antigene (HLA)-B*1502 u týchto pacientov. Frekvencia HLA-B*1502 alely je približne 2 až 12 % u čínskej a 8 % u thajskej populácie. Vyšší počet hlásení SJS (skôr zriedkavý ako veľmi zriedkavý) sa zaznamenáva v niektorých krajinách Ázie (napr. Taiwan, Malajzia a Filipíny), v ktorých populácii je vyššia frekvencia alely HLA-B*1502 (napr. viac ako 15 % na Filipínach a časť populácie v Malajzii). V Kórei a Indii je frekvencia alely 2 %, respektíve 6 %. Frekvencia alely HLA-B*1502 je zanedbateľná u ľudí európskeho pôvodu, severoafrickej populácie, pôvodných obyvateľov Ameriky, hispánskej populácie a u Japoncov (< 1 %).

Uvedená frekvencia alely predstavuje percento chromozómov v špecifikovanej populácii, ktorá je nositeľom danej alely, t.j. percento pacientov, ktorí sú nositeľmi kópie alely aspoň na jednom z ich dvoch chromozómov (frekvencia nosičov), je takmer dvojnásobné oproti frekvencii alely. Preto je percento pacientov, ktorí môžu byť v ohrození, takmer dvojnásobné oproti frekvencii alely.

Testovanie prítomnosti alely HLA-B*1502 je potrebné zvážiť pred začatím liečby Tegretolom u pacientov pochádzajúcich z geneticky rizikových populácií (pozri časť 6.7 Informácia pre zdravotníckych pracovníkov). Použitiu Tegretolu u testovaných pacientov s pozitívnym nálezom HLA-B*1502 je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ prínos jednoznačne nepreváži riziká.

HLA-B*1502 môže byť rizikovým faktorom pre vznik SJS/TEN u pacientov čínskeho pôvodu užívajúcich iné antiepileptiká dávané do súvislosti so SJS/TEN. U pacientov s pozitívnou HLA-B*1502 je potrebné sa vyhnúť použitiu iných liekov spájaných s SJS/TEN, ak alternatívne liečebné postupy sú rovnako akceptovateľné. Skriningové vyšetrenia sa vo všeobecnosti neodporúčajú u pacientov z populácií, v ktorých je nízka prevalencia HLA-B*1502. Skriningové vyšetrenie sa vo všeobecnosti neodporúča ani u pacientov už užívajúcich Tegretol, pretože riziko SJS/TEN sa vo veľkej miere obmedzuje na prvých niekoľko mesiacov liečby, bez ohľadu na prítomnosť HLA-B*1502.

Bolo preukázané, že identifikácia nositeľov alely HLA-B*1502 a následne vyhnutie sa liečbe karbamazepínom u týchto subjektov znížilo výskyt karbamazepínom vyvolaných SJS/TEN.

Obmedzenia genetického skriningu

Výsledky genetického skriningu nikdy nesmú nahradiť patričnú klinickú ostražitosť a starostlivosť o pacienta. U mnohých Ázijcov s pozitívnou HLA-B*1502 liečených Tegretolom sa nevyvinie SJS/TEN, zatiaľ čo u pacientov s negatívnym nálezom HLA-B*1502 z akejkoľvek etnickej skupiny sa môže vyvinúť SJS/TEN. Podobne tak u mnohých pacientov s pozitívnou HLA-A*3101 liečených Tegretolom sa nevyvinie SJS, TEN, DRESS, AGEP alebo makulopapulárna vyrážka, zatiaľ čo u pacientov s negatívnym nálezom HLA-A*3101 z akejkoľvek etnickej skupiny sa môžu vyvinúť závažné kožné nežiaduce reakcie. Úloha iných možných faktorov pri vzniku a chorobnosti týchto závažných kožných nežiaducich reakcií, napr. dávka antiepileptík, dodržiavanie režimu liečby, súbežná liečba, sprievodné ochorenia a úroveň dermatologickej starostlivosti, sa nesledovali.

Ostatné kožné reakcie

Mierne kožné reakcie, napr. izolovaný makulárny alebo makulopapulózny exantém, ktoré sa tiež môžu vyskytnúť, sú väčšinou krátkodobé a nie sú nebezpečné. Zvyčajne zmiznú v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov, buď počas pokračujúcej liečby, alebo po znížení dávkovania. Pretože môže byť obtiažne odlišiť včasné príznaky závažnejších kožných reakcií od miernych a prechodných reakcií, pacient má byť pod dôsledným dohľadom, pričom sa má rátať s možnosťou okamžitého vysadenia lieku, ak sa nález zhorší počas ďalšieho užívania.

Zistila sa spojitosť s alelou HLA-A*3101 a menej závažnými nežiaducimi kožnými reakciami na karbamazepín. Prítomnosť alely môže byť predikčným faktorom pre riziko týchto reakcií na karbamazepín, napr. syndrómu precitlivenosti na antikonvulzíva alebo nezávažného exantému (makulopapulózna erupcia). Nezistilo sa však, že by alela HLA-B*1502 bola tiež predikčným faktorom pre vyššie uvedené kožné reakcie.

Precitlivenosť

Tegretol môže vyvolať reakcie z precitlivenosti, vrátane liekového exantému s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), oneskorené poruchy multiorgánovej precitlivenosti s horúčkou, exantémom, vaskulitídou, lymfadenopatiou, pseudolymfómom, artralgiou, leukopéniou, eozinofíliou, hepato-splenomegáliou, abnormálnymi výsledkami pečeňových testov a syndrómom miznúcich žľčovodov (deštrukcia a vymiznutie intrahepatálnych žľčovodov), ktoré sa môžu vyskytnúť v rôznych kombináciách. Postihnuté môžu byť aj iné orgány (napr. pľúca, obličky, pankreas, myokard, hrubé črevo) (pozri časť 4.8).

Zistila sa spojitosť s alelou HLA-A*3101 a výskytom syndrómu precitlivenosti na antikonvulzíva vrátane makulopapulárnej vyrážky.

Pacientov, u ktorých sa vyskytli reakcie z precitlivenosti na karbamazepín, je potrebné informovať, že u približne 25 až 30 % takýchto pacientov sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti na oxkarbazepín (Trileptal).

Skrížená precitlivenosť sa môže vyskytnúť medzi karbamazepínom a aromatickými antiepileptikami (napr. fenytoínom, primidonom a fenobarbitalom).

Všeobecne platí, že ak sa vyskytnú príznaky a prejavy poukazujúce na reakcie z precitlivenosti, Tegretol sa má okamžite vysadiť.

Epileptické záchvaty

Opatrne sa má postupovať pri podávaní Tegretolu pacientom so zmiešanými formami záchvatov, ku ktorým patria absencie, a to typické alebo atypické. Pri všetkých týchto ochoreniach Tegretol môže vyvolať exacerbáciu záchvatov. Pri exacerbácii epileptických záchvatov sa Tegretol má vysadiť.

Funkcia pečene

Hodnotenie funkcie pečene sa musí vykonať na začiatku liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby Tegretolom predovšetkým u pacientov, ktorí majú v anamnéze ochorenie pečene, a u starších pacientov. Liek sa má okamžite vysadiť pri zhoršení poruchy funkcie pečene alebo pri aktívnom ochorení pečene.

Funkcia obličiek

Pred začatím liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby sa odporúča vykonávať úplnú analýzu moču a stanovenie klirensu kreatinínu .

Hyponatriémia

Pri používaní karbamazepínu je známy výskyt hyponatriémie. U pacientov s existujúcim ochorením obličiek spojeným s nízkou hladinou sodíka alebo u pacientov liečených súbežne liekmi znižujúcimi hladinu sodíka (napr. diuretiká, lieky spojené s nedostatočnou sekréciou ADH) je potrebné pred začatím liečby karbamazepínom stanoviť hladinu sodíka v sére. Následne je potrebné hladiny sodíka v sére stanoviť približne po dvoch týždňoch a následne počas prvých troch mesiacov liečby

v mesačných intervaloch alebo podľa klinickej potreby. Uvedené rizikové faktory sa týkajú najmä starších pacientov. Ak sa vyskytne hyponatriémia a ak je to klinicky indikované, dôležitým protiopatrením je obmedzenie príjmu vody.

Hypotyreóza

Karbamazepín môže u pacientov s hypotyreózou cestou indukcie enzýmov znížiť sérové koncentrácie tyroidných hormónov, čo si vyžaduje zvýšenie dávky náhradnej tyroidnej liečby. Z tohto dôvodu sa odporúča sledovanie funkcie štítnej žľazy pre úpravu dávky náhradnej tyroidnej liečby.

Anticholinergické účinky

Tegretol má slabú anticholinergickú aktivitu. Pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom a retenciou moču je preto potrebné počas liečby starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

Účinky na psychiku

Má sa vziať do úvahy možnosť aktivácie latentnej psychózy a u starších pacientov zmätenosti alebo agitovanosti.

Suicidálne správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií s antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri karbamazepíne. Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Tehotenstvo a ženy v reprodukčnom veku

Karbamazepín môže súvisieť s poškodením plodu, keď sa podáva tehotnej žene (pozri časť 4.6). Tegretol sa má používať počas tehotenstva iba ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziká. Adekvátne poradenstvo má byť dostupné všetkým tehotným ženám a ženám v plodnom veku v súvislosti s rizikami spojenými s tehotenstvom z dôvodu možného teratogénneho rizika pre plod (pozri časť 4.6).

Ženy v reprodukčnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby karbamazepínom a 2 týždne po poslednej dávke (pozri nižšie odstavce „Endokrinné účinky“ a „Interakcie“) (pozri časť 4.6).

Endokrinné účinky

U žien užívajúcich Tegretol súběžne s hormonálnymi kontraceptívami bolo hlásené prienikové krvácanie. Tegretol môže nepriaznivo ovplyvniť spoľahlivosť hormonálnych kontraceptív a ženám v plodnom veku je potrebné poradiť, aby počas užívania Tegretolu uvážili použitie iných foriem antikoncepcie.

Monitorovanie hladín v plazme

Hoci korelácie medzi dávkovaním a hladinami karbamazepínu v plazme, ako aj medzi plazmatickými hladinami a klinickou účinnosťou alebo znášanlivosťou nie sú jednoznačné, monitorovanie hladín karbamazepínu v plazme môže byť užitočné v nasledujúcich situáciách: prudké zvýšenie frekvencie epileptických záchvatov a overenie si kompliance pacienta, v gravidite, pri liečbe detí a dospievajúcich, pri podozrení na poruchy absorpcie, pri podozrení na toxicitu, keď sa podáva viac ako jeden liek (pozri časť 4.5).

Zníženie dávky a účinky prerušenia liečby

Náhle vysadenie Tegretolu môže vyvolať epileptické záchvaty, liečba karbamazepínom musí byť preto ukončená postupne počas šiestich mesiacov. Ak sa liečba Tegretolom musí náhle prerušiť u pacienta s epilepsiou, nastavenie pacienta na iné antiepileptikum sa má vykonať pod clonou vhodného lieku.

Interakcie

Súbežné podávanie inhibítorov CYP3A4 alebo inhibítorov epoxidhydrolázy spolu s karbamazepínom môže spôsobiť nežiaduce reakcie (zvýšenie plazmatických koncentrácií karbamazepínu alebo karbamazepín-10,11-epoxidu). Dávku Tegmentolu je potrebné náležite upraviť a/alebo sledovať plazmatické koncentrácie.

Súbežné podávanie induktorov CYP3A4 spolu s karbamazepínom môže znížiť jeho koncentráciu v plazme a terapeutický účinok, vysadenie induktora CYP3A4 môže naopak zvýšiť koncentrácie karbamazepínu v plazme. Dávku Tegmentolu preto môže byť potrebné upraviť.

Karbamazepín je účinný induktor CYP3A4 a iných enzýmových systémov fázy I a fázy II v pečeni, preto môže pri súbežnom podávaní znižovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných predovšetkým CYP3A4 indukciou ich metabolizmu (pozri časť 4.5).

Pacientky v reprodukčnom veku musia byť upozornené, že súbežné používanie karbamazepínu spolu s hormonálnymi kontraceptívami môže spôsobiť ich neúčinnosť (pozri časť 4.5 a 4.6). Pri liečbe Tegmentolom sa odporúča použitie nehormonálnej metódy antikoncepcie.

Pády

Liečba Tegmentolom sa spájala s ataxiou, závratmi, somnolenciou, hypotenziou, stavom zmätenosti a sedáciou (pozri časť 4.8), ktoré môžu viesť k pádom a mať za následok zlomeniny alebo iné zranenia. U pacientov s chorobami, ťažkosťami alebo liečbou, ktoré môžu zosilniť tieto účinky, sa má pravidelne zväziť celkové vyhodnotenie rizika pádov, keď sa pacienti dlhodobo liečia Tegmentolom.

Ženy vo fertilnom veku

Karbamazepín môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Prenatálna expozícia karbamazepínu môže zvýšiť riziká závažných vrodených malformácií a iných nepriaznivých výsledkov vývoja (pozri časť 4.6).

Karbamazepín sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku, pokiaľ prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby.

Ženy vo fertilnom veku majú byť plne informované o potenciálnom riziku pre plod v prípade užívania karbamazepínu počas gravidity.

Pred začatím liečby karbamazepínom je u žien vo fertilnom veku potrebné zväziť vykonanie tehotenského testu.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a dva týždne po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. V dôsledku indukcie enzýmov môže karbamazepín spôsobiť zlyhanie účinku hormonálnej antikoncepcie, preto je potrebné ženy vo fertilnom veku poučiť o používaní iných účinných antikoncepčných metód (pozri časti 4.5 a 4.6).

Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť o tom, aby sa v prípade, že plánujú otehotnieť, ihneď poradili so svojím lekárom, aby s ním prediskutovali prechod na alternatívnu liečbu pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú karbamazepín, je potrebné poučiť o tom, aby sa ihneď obrátili na svojho lekára, ak otehotnejú alebo si myslia, že môžu byť tehotné.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol. Môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v , t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cytochróm P-450 3A4 (CYP3A4) je najdôležitejší enzým, ktorý katalyzuje tvorbu aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu. Súbežné podávanie s inhibítormi CYP3A4 môže mať za následok zvýšenie koncentrácie karbamazepínu v plazme, čo môže vyvolať nežiaduce reakcie. Súbežné podávanie s induktormi CYP3A4 môže zrýchliť metabolizmus karbamazepínu a viesť k prípadnému poklesu hladiny karbamazepínu v sére a možnému zníženiu terapeutického účinku. Podobne môže vysadenie induktora CYP3A4 spomaliť metabolizmus karbamazepínu, čo vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií karbamazepínu.

Karbamazepín je účinný induktor CYP3A4 a iných enzýmových systémov fázy I a fázy II v pečeni, preto môže pri súbežnom podávaní znižovať plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných predovšetkým CYP3A4 indukciou ich metabolizmu.

Humánna mikrozomálna epoxidhydroláza sa identifikovala ako enzým zodpovedný za tvorbu 10,11-transdiolového derivátu z karbamazepín-10,11-epoxidu. Súbežné podávanie inhibítorov humánnej mikrozomálnej epoxidhydrolázy môže mať za následok zvýšenie plazmatickej koncentrácie karbamazepín-10,11-epoxidu.

Interakcie, ktoré majú za následok kontraindikáciu

Použitie Tegretolu v kombinácii s inhibítormi MAO je kontraindikované. Liečba inhibítormi MAO sa má ukončiť najmenej 2 týždne pred podaním Tegretolu, prípadne aj dlhšie, ak to klinická situácia dovoľuje (pozri časť 4.3).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie karbamazepínu

Pretože zvýšené koncentrácie karbamazepínu v plazme môžu viesť k nežiaducim reakciám (napr. závratom, ospalosti, ataxii, diplopii), je potrebné primerane upraviť dávkovanie Tegretolu a/alebo monitorovať koncentrácie v plazme, keď sa používa súbežne s liečivami uvedenými ďalej:

Analgetiká, antiflogistiká: dextropropoxyfén, ibuprofén.

Androgény: danazol.

Antibiotiká: makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, troleandomycín, josamycín, klaritromycín, ciprofloxacín).

Antidepresíva: možno desipramín, fluoxetín, fluvoxamín, nefazodón, paroxetín, trazodón, viloxazín.

Antiepileptiká: stiripentol, vigabatrín.

Antimykotiká: azoly (napr. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). U pacientov liečených vorikonazolom alebo itraconazolom sa odporúča použitie iného antiepileptika.

Antihistaminiká: loratadín, terfenadín.

Antipsychotiká: loxapín, olanzapín, kvetiapín.

Antituberkulotiká: izoniazid.

Antivirotiká: inhibítory proteázy na liečbu HIV (napr. ritonavir).

Inhibítory karboanhydrázy: acetazolamid.

Liečivá kardiovaskulárneho systému: diltiazem, verapamil.

Liečivá gastrointestinálneho traktu: možno cimetidín, omeprazol.

Myorelaxanciá: oxybutinín, dantrolén.

Antitrombotiká: tiklopidín.

Iné interakcie: grapefruitová šťava, nikotínamid (iba vo vysokých dávkach).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu

Pretože zvýšená koncentrácia karbamazepín-10,11-epoxidu môže mať za následok nežiaduce reakcie (napr. závraty, ospalosť, ataxia, diplopia), dávku Tegretolu je potrebné primerane upravovať a/alebo monitorovať plazmatické koncentrácie, keď sa používa súbežne s liečivami uvedenými nižšie:
Loxapín, kvetiapín, progabid, kyselina valproová, valnoktamid a valpromid, primidon a brivaracetam.

Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie karbamazepínu

Dávkovanie Tegretolu sa možno musí primerane upraviť, keď sa používa súbežne s liečivami uvedenými ďalej:

Antiepileptiká: felbamát, metsuximid, oxkarbazepín, fenobarbital, fensuximid, fenytoín (aby sa predišlo intoxikácii fenytoínom a subterapeutickým koncentráciám karbamazepínu, odporúča sa pred pridaním karbamazepínu úprava plazmatickej koncentrácie fenytoínu na 13 mikrogramov/ml) a fosfenytoín, primidon a, hoci údaje sú čiastočne protirečivé, aj klonazepam.

Antineoplastiká: cisplatína alebo doxorubicín.

Antituberkulotiká: rifampicín.

Bronchodilatanciá a antiastmatiká: teofylín, aminofylín.

Dermatologiká: izotretinoín.

Iné interakcie: prípravky rastlinného pôvodu obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Účinok Tegretolu na plazmatické koncentrácie súbežne používaných liekov

Karbamazepín môže znížiť plazmatické koncentrácie alebo zoslabiť, prípadne až potlačiť účinok niektorých liečiv. Dávkovanie nasledujúcich liečiv sa musí prispôsobiť klinickým požiadavkám: Analgetiká, antiflogistiká: buprenorfín, metadón, paracetamol (dlhodobé užívanie karbamazepínu a paracetamolu (acetaminofenu) môže byť spojené s hepatotoxicitou), fenazón, tramadol.

Antibiotiká: doxycyklín, rifabutín.

Antikoagulancia: perorálne antikoagulancia (warfarín, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban).

Antidepresíva: bupropión, citalopram, mianserín, nefazodón, sertralín, trazodón, tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, amitriptylín, nortriptylín, klomipramín).

Antiemetiká: aprepitant.

Antiepileptiká: klobazam, klonazepam, etosuximid, felbamát, lamotrigín, eslikarbazepín, oxkarbazepín, primidon, tiagabín, topiramát, kyselina valproová, zonisamid. Aby sa predišlo intoxikácii fenytoínom a subterapeutickým koncentráciám karbamazepínu, odporúča sa pred pridaním karbamazepínu úprava plazmatickej koncentrácie fenytoínu na 13 mikrogramov/ml. Sú k dispozícii zriedkavé hlásenia o zvýšení plazmatických hladín mefenytoínu.

Antimykotiká: itrakonazol, vorikonazol. U pacientov liečených vorikonazolom alebo itrakonazolom sa odporúča použitie iného antiepileptika.

Anthelmintiká: prazikvantel, albendazol.

Antineoplastiká: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

Antipsychotiká: klozapín, haloperidol a bromperidol, olanzapín, kvetiapín, risperidón, ziprasidón, aripiprazol, paliperidón.

Antivirotiká: inhibitory proteázy na liečbu HIV (napr. indinavir, ritonavir, sakvinavir).

Anxiolytiká: alprazolam, midazolam.

Bronchodilatancia a antiastmatiká: teofylín.

Liečivá kardiovaskulárneho systému: blokátory kalciového kanála (dihydropyridínová skupina, napr. felodipín), digoxín, simvastatín, atorvastatín, lovastatín, cerivastatín, ivabradín.

Kontraseptíva: hormonálne kontraseptíva (je potrebné uvážiť alternatívne metódy antikoncepcie).

Kortikosteroidy: prednizolón, dexametazón.

Liečivá používané pri erektilnej dysfunkcii: tadalafil.

Imunosupresíva: cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Hormóny štítnej žľazy: levotyroxín.

Iné liekové interakcie: lieky obsahujúce estrogény a/alebo gestagény.

Kombinácie, ktoré je potrebné osobitne zohľadniť

Sú správy o zvýšení toxicity karbamazepínu pri súbežnom užívaní karbamazepínu a levetiracetamu.

Sú správy o zvýšení hepatotoxicity izoniazidu pri súbežnom užívaní karbamazepínu a izoniazidu.

Kombinované použitie karbamazepínu a lítia alebo metoklopramidu, prípadne karbamazepínu a neuroleptík (haloperidolu, tioridazínu) môže mať za následok zosilnenie neurologických nežiaducich reakcií (pri druhej uvedenej kombinácii dokonca aj pri „terapeutických plazmatických koncentráciách“).

Súbežná liečba Tegretolom a niektorými diuretikami (napr. hydrochlorotiazidom, furosemidom) môže viesť k symptomatickej hyponatriémii.

Karbamazepín môže antagonizovať účinky nedepolarizujúcich myorelaxancií (napr. pankurónia). Ich dávkovanie je možno potrebné zvýšiť a pacientov je potrebné starostlivo sledovať vzhľadom na rýchlejší ústup neuromuskulárnej blokády, než aký sa očakáva.

Karbamazepín môže, tak ako aj iné psychoaktívne liečivá, znižovať znášanlivosť alkoholu. Preto sa odporúča, aby pacient nepožíval alkoholické nápoje.

Súbežné používanie karbamazepínu s priamo účinkujúcimi perorálnymi antikoagulanciami (rivaroxabanom, dabigatranom, apixabanom a edoxabanom) môže mať za následok zníženie koncentrácií priamo účinkujúcich perorálnych antikoagulancií v plazme, čo prináša riziko trombózy. Ak je súbežné používanie potrebné, odporúča sa dôsledné sledovanie prejavov a príznakov trombózy.

Interferencia so sérologickými testami

Karbamazepín môže kvôli interferencii zapríčiniť falošne pozitívne výsledky koncentrácie perfenazínu pri HPLC analýze.

Karbamazepín a 10,11-epoxid metabolit môžu zapríčiniť falošne pozitívne výsledky koncentrácie tricyklických antidepresív pri metóde imunoanalýzy využívajúcej fluorescenčnú polarizáciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s antiepileptikami všeobecne

Všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú antiepileptickú liečbu, a najmä ženám, ktoré plánujú otehotnieť, a tehotným ženám sa má poskytnúť odborné lekárske poradenstvo o potenciálnych rizikách pre plod v dôsledku záchvatov a antiepileptickej liečby.

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptikami (antiepileptic drug, AED), pretože to môže viesť k záchvatom, ktoré môžu mať vážne následky pre ženu a nenarodené dieťa.

Ak je to možné, na liečbu epilepsie počas gravidity sa uprednostňuje monoterapia, pretože liečba viacerými AED sa, v závislosti od súbežne podávaných AED, môže spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

Riziká súvisiace s karbamazepínom

Tegretol CR prechádza u ľudí placentou. Prenatálna expozícia karbamazepínu môže zvýšiť riziká vrodených malformácií a iných nepriaznivých výsledkov vývoja. U ľudí sa expozícia karbamazepínu počas gravidity spája s 2- až 3-krát vyššou frekvenciou výskytu závažných malformácií ako v celkovej populácii, kde je frekvencia výskytu 2 – 3 %. U potomkov žien, ktoré užívali karbamazepín počas tehotenstva, boli hlásené malformácie, ako sú chyby neurálnej trubice (spina bifida), chyby lebky, napríklad rázštepky pery/podnebia, kardiovaskulárne malformácie, hypospádie, hypoplázie prstov a iné anomálie postihujúce rôzne orgánové systémy. Odporúča sa špecializované prenatálne sledovanie výskytu týchto malformácií. U detí narodených ženám s epilepsiou, ktoré počas gravidity užívali karbamazepín samotný alebo v kombinácii s inými AED, bola hlásená porucha neurologického vývoja. Štúdie týkajúce sa rizika porúch neurologického vývoja u detí vystavených karbamazepínu počas gravidity sú protichodné a riziko sa nedá vylúčiť.

Karbamazepín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Žena má byť plne informovaná o rizikách užívania karbamazepínu počas gravidity a má im rozumieť.

Z dôkazov vyplýva, že riziko malformácie pri liečbe karbamazepínom môže závisieť od dávky. Ak na základe dôkladného vyhodnotenia rizík a prínosov nie je vhodná žiadna alternatívna možnosť liečby a v liečbe karbamazepínom sa pokračuje, má sa karbamazepín podávať v monoterapii a v najnižšej účinnej dávke a odporúča sa monitorovanie plazmatických hladín. Plazmatické koncentrácie možno udržiavať na dolnej hranici terapeutickú dávku v rozsahu 4 až 12 mikrogramov/ml, pokiaľ sa zachová kontrola záchvatov.

Bolo hlásené, že niektoré antiepileptiká, ako je karbamazepín, znižujú hladiny folátu v sére. Tento nedostatok môže prispieť k zvýšenému výskytu vrodených chýb u potomkov liečených žien s epilepsiou. Pred graviditou a počas nej sa odporúča suplementácia kyseliny listovej. Na prevenciu porúch krvácania u potomkov sa tiež odporúča podávať vitamín K1 matke počas posledných týždňov gravidity a aj novonarodenému dieťaťu.

Ak žena plánuje otehotnieť, je potrebné urobiť všetko pre to, aby pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie prešla na vhodnú alternatívnu liečbu. Ak žena otehotnie počas liečby karbamazepínom, má byť odoslaná k špecialistovi na prehodnotenie liečby karbamazepínom a zváženie alternatívnych možností liečby.

Novorodenec

Aby sa zabránilo poruchám koagulácie u detí žien s epilepsiou, odporúča sa tiež podávanie vitamínu K₁ matkám v posledných týždňoch gravidity, ako aj novorodencom.

Niekoľko prípadov epileptických záchvatov a/alebo útľmu dýchania u novorodencov sa spájalo so súbežným užívaním Tegretolu a iných antikonvulzív matkami. V súvislosti s užívaním Tegretolu matkami sa u novorodencov zaznamenalo aj niekoľko prípadov vracania, hnačky a/alebo zníženého príjmu potravy. Tieto reakcie môžu predstavovať novorodenecký abstinenčný syndróm.

Údaje o reprodukčnej toxicite u zvierat, pozri časť 5.3.

Ženy vo fertilnom veku

Karbamazepín sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku, pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Žena má byť plne informovaná o riziku možného poškodenia plodu v prípade užívania karbamazepínu počas gravidity a teda o význame plánovania gravidity a má mu rozumieť. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby karbamazepínom zvážiť vykonanie tehotenského testu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a dva týždne po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. V dôsledku indukcie enzýmov môže karbamazepín spôsobiť zlyhanie účinku hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5), preto je potrebné ženy vo fertilnom veku poučiť o používaní iných účinných antikoncepčných metód. Musí sa používať aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (napríklad vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. Pri výbere metódy antikoncepcie je potrebné v každom prípade posúdiť individuálne okolnosti a do diskusie zapojiť pacientku.

Dojčenie

Karbamazepín prestupuje do materského mlieka (asi 25 až 60 % koncentrácií v plazme). Prínos dojčenia sa má zvážiť vzhľadom na malú možnosť nežiaducich účinkov u dojčaťa. Matky užívajúce Tegretol môžu dojčiť za predpokladu, že u dojčaťa sa sledujú prípadné nežiaduce reakcie (napr. výrazná ospalosť, alergické kožné reakcie). U novorodencov exponovaných karbamazepínu počas tehotenstva a/alebo dojčenia boli zaznamenané prípady cholestatickej hepatitídy. U dojčiat matiek liečených karbamazepínom sa musia starostlivo sledovať nežiaduce hepatobiliárne účinky.

Fertilita

Vyskytli sa veľmi zriedkavé hlásenia o zhoršenej fertilite mužov a/alebo poruchách spermatogenézy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť pacienta reagovať môžu zhoršiť záchvaty spôsobené jeho chorobou a nežiaduce reakcie, ako sú závraty, ospalosť, ataxia, diplopia, neostré a zahmlené videnie, hlásené pri užívaní Tegretolu, zvlášť na začiatku liečby alebo v súvislosti s úpravou dávkovania. Preto pacienti majú byť primerane opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hlavne na začiatku liečby Tegretolom, alebo ak je začiatková dávka príliš vysoká, alebo pri liečbe starších pacientov sa niektoré typy nežiaducich reakcií vyskytujú veľmi často alebo často, napr. nežiaduce reakcie CNS (závraty, bolesť hlavy, ataxia, ospalosť, únava, diplopia), gastrointestinálne poruchy (nauzea, vracanie) a alergické kožné reakcie.

Nežiaduce reakcie závislé od dávky zvyčajne ustúpia v priebehu niekoľkých dní buď spontánne, alebo po dočasnom znížení dávky. Vznik nežiaducich reakcií CNS môže byť prejavom relatívneho predávkovania alebo významného kolísania koncentrácií v plazme. V takýchto prípadoch sa odporúča monitorovať plazmatické koncentrácie.

Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní (tabuľka 1) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú rozdelené podľa konvencie CIOMS III do nasledujúcich skupín: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Leukopénia.
Časté:	Trombocytopénia, eozinofília.
Zriedkavé:	Leukocytóza, lymfadenopatia.
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, aplastická anémia, pancytopénia, čistá aplázia erytrocytov, anémia, megaloblastická anémia, retikulocytóza, hemolytická anémia.
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Oneskorené multiorgánové reakcie z precitlivenosti s horúčkou, exantémom, vaskulitídou, lymfadenopatiou, poruchami pripomínajúcimi lymfóm, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepatosplenomegáliou, abnormálnymi testami funkcie pečene a syndrómom miznúcich žľčovodov (deštrukcia a vymiznutie intrahepatálnych žľčovodov), vyskytujúce sa v rôznych kombináciách. Môžu byť postihnuté aj iné orgány (napr. pľúca, obličky, pankreas, myokard, hrubé črevo).
Veľmi zriedkavé:	Anafylaktické reakcie, angioedém, hypogamaglobulinémia.
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Edém, retencia tekutiny, zvýšenie hmotnosti, hyponatriémia a zníženie osmolality plazmy následkom účinku podobnému ako pri ADH, ktorý v zriedkavých prípadoch má za následok intoxikáciu vodou sprevádzanú letargiou, vracaním, bolesťou hlavy, stavom zmätenosti a neurologickými poruchami.
Veľmi zriedkavé:	Galaktorea, gynekomastia.
Poruchy metabolizmu a výživy	
Zriedkavé:	Nedostatok kyseliny listovej, znížená chuť do jedenia.
Veľmi zriedkavé:	Porphyria acuta (porphyria intermittens, porphyria variegata), porphyria non-acuta (porphyria cutanea tarda).
Neznáme:	Hyperamonémia
Psychické poruchy	
Zriedkavé:	Halucinácie (zrakové alebo sluchové), depresia, agresivita, agitovanosť, nepokoj, stavy zmätenosti.
Veľmi zriedkavé:	Aktivácia psychóz.
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Ataxia, závraty, ospalosť.
Časté:	Diplopia, bolesť hlavy.
Menej časté:	Abnormálne mimovoľné pohyby (napr. tremor, asterixis, dystónia, tiky), nystagmus.
Zriedkavé:	Dyskinéza, okoohybné poruchy, poruchy reči (napr. dyzartria, splývanie slov), choreoatetotické poruchy, periférna neuropatia, parestézie, paréza.
Veľmi zriedkavé:	Neuroleptický malígny syndróm, aseptická meningitída s myoklonom a periférnou parestéziou, poruchy chuti.

Poruchy oka

- Časté: Poruchy akomodácie (napr. neostré videnie).
Veľmi zriedkavé: Opacity šošovky, konjunktivitída, zvýšenie vnútroočného tlaku.

Poruchy ucha a labyrintu

- Veľmi zriedkavé: Poruchy sluchu, napr. tinnitus, hyperakúzia, hypoakúzia, zmena vnímania výšky tónov.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

- Zriedkavé: Poruchy srdcového vedenia.
Veľmi zriedkavé: Arytmia, átrioventrikulárna blokáda so synkopou, bradykardia, kongestívne zlyhanie srdca, zhoršenie ochorenia koronárnych tepien.

Poruchy ciev

- Zriedkavé: Hypertenzia alebo hypotenzia.
Veľmi zriedkavé: Obehový kolaps, embólia (napr. pľúcna embólia), tromboflebitída.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

- Veľmi zriedkavé: Pľúcne reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa napr. horúčkou, dyspnoe, pneumonitídou alebo pneumóniou.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- Veľmi časté: Vracanie, nauzea.
Časté: Suchosť v ústach.
Menej časté: Hnačka, zápcha.
Zriedkavé: Bolesť brucha.
Veľmi zriedkavé: Pankreatitída, glositída, stomatitída.

Poruchy pečene a žľových ciest

- Zriedkavé: Cholestatická, parenchymálna (hepatocelulárna) alebo zmiešaná forma hepatitídy, syndróm miznúcich žľčovodov, žltáčka.
Veľmi zriedkavé: Zlyhanie pečene, granulomatózne ochorenie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- Veľmi časté: Urtikária, ktorá môže byť závažná, alergická dermatitída.
Menej časté: Exfoliatívna dermatitída.
Zriedkavé: Systémový lupus erythematosus, pruritus.
Veľmi zriedkavé: Stevenson-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza, reakcie z fotosenzitivity, multiformný erytém, nodózný erytém, poruchy pigmentácie, purpura, akné, zvýšené potenie, alopecia, hirsutizmus.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- Zriedkavé: Svalová slabosť.
Veľmi zriedkavé: Poruchy kostného metabolizmu (zníženie vápnika a 25-hydroxykalciferolu v plazme) vedúce k osteomalácii/osteoporóze, artralgia, myalgia, svalové kŕče.

Poruchy obličiek a močových ciest

- Veľmi zriedkavé: Tubulointersticiálna nefritída, zlyhanie obličiek, poruchy funkcie obličiek (napr. albuminúria, hematuria, oligúria a zvýšenie hladín dusíka močoviny v krvi/azotémia), retencia moču, časté močenie.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- Veľmi zriedkavé: Sexuálne poruchy/erektilná dysfunkcia, abnormálna spermatogenéza (so zníženým počtom a/alebo pohyblivosťou spermíi).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- Veľmi časté: Únava

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- Veľmi časté: Zvýšenie gamaglutamyltransferázy (následkom indukcie pečenej enzýmov), ktoré zvyčajne nie je klinicky významné.
Časté: Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi.
Menej časté: Zvýšenie aminotransferáz.

Veľmi zriedkavé:	Zvýšený vnútroočný tlak, zvýšený cholesterol v krvi, zvýšenie hladiny HDL, zvýšenie triacylglycerolov v krvi, abnormálne výsledky funkčných testov štítnej žľazy – znížený L-tyroxín (voľný tyroxín, tyroxín, trijódtyronín) a zvýšená hladina TSH, zvyčajne bez klinických príznakov, zvýšenie prolaktínu v krvi.
------------------	--

*V niektorých krajinách Ázie hlásený aj ako zriedkavý. Pozri aj časť 4.4.

Ďalšie nežiaduce reakcie na liek zo spontánnych hlásení (frekvencia neznáma)

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek pochádzajú zo spontánnych hlásení a prípadov z literatúry na základe skúseností s Tegretolom po jeho uvedení na trh. Keďže uvedené reakcie sú hlásené na dobrovoľnej báze z populácie neurčitej veľkosti, nie je možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu, ktorá sa preto uvádza ako neznáma. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov konvencie MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvádzané podľa klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Reaktivácia infekcie humánneho herpesvírusu 6.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zlyhanie kostnej drene.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Pád (spájaný s ataxiou, závratmi, somnolenciou, hypotenziou, stavom zmätenosti a sedáciou vyvolanými liečbou Tegretolom) (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Kolitída.

Poruchy nervového systému

Útlm, zhoršenie pamäti.

Poruchy imunitného systému

Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lišajníková keratóza, onychomadéza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zlomeniny.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Znížená hustota kostí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Vyskytujúce sa príznaky a prejavy predávkovania zvyčajne postihujú centrálny nervový, kardiovaskulárny a respiračný systém a zahŕňajú nežiaduce reakcie uvedené v časti 4.8.

Centrálny nervový systém

Útlm CNS: dezorientácia, poruchy vedomia, somnolencia, agitovanosť, halucinácie, kóma, neostré videnie, splyvanie slov, dyzartria, nystagmus, ataxia, dyskinéza, spočiatku hyperreflexia, neskôr hyporeflexia, kŕče, psychomotorické poruchy, myoklónia, hypotermia, mydriáza.

Respiračný systém

Útlm dýchania, edém pľúc.

Kardiovaskulárny systém

Tachykardia, hypotenzia, niekedy hypertenzia, poruchy srdcového vedenia s rozšírením komplexu QRS, synkopa spojená so zastavením srdca.

Gastrointestinálny systém

Vracanie, spomalené vyprázdňovanie žalúdka, znížená motilita čriev.

Kostrovosvalový systém

Zaznamenali sa prípady rabdomyolýzy spojenej s karbamazepínovou toxicitou.

Funkcia obličiek

Retencia moču, oligúria alebo anúria, retencia tekutiny, intoxikácia vodou následkom účinku karbamazepínu podobnému ako pri ADH.

Laboratórne nálezy

Hyponatriémia, možná je metabolická acidóza a hyperglykémia, zvýšenie svalovej kreatínfosfokinázy.

Liečba

Nie je špecifické antidotum.

O postupe liečby sa má spočiatku rozhodnúť na základe klinického stavu pacienta; je potrebná hospitalizácia. Stanovenie hladiny v plazme, aby sa potvrdila otrava karbamazepínom a zistila sa miera predávkovania.

Vyprázdnenie žalúdka, výplach žalúdka a podanie aktívneho uhlia. Spomalené vyprázdňovanie žalúdka môže mať za následok spomalenú absorpciu, ktorá vedie k relapsu počas zotavovania sa z intoxikácie. Podporná liečba na jednotke intenzívnej starostlivosti s monitorovaním činnosti srdca a starostlivým vyrovnaním porúch rovnováhy elektrolytov.

Osobitné odporúčania

Odporúčala sa hemoperfúzia cez aktívne uhlie.

Relaps a zhoršenie symptomatológie pre spomalenú absorpciu možno očakávať na 2. a 3. deň po predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptická, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF01.

Dibenzazepínový derivát.

Ako antiepileptikum má nasledujúce spektrum účinku: parciálne záchvaty (simplexné a komplexné) so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej; generalizované tonicko-klonické záchvaty, ako aj kombinácie týchto typov záchvatov.

V klinických štúdiách, v ktorých sa Tegretol podával ako monoterapia pacientom s epilepsiou, predovšetkým deťom a dospelujúcim, sa zaznamenali jeho psychotropné účinky vrátane pozitívneho ovplyvnenia symptómov úzkosti a depresie, ako aj zníženia podráždenosti a agresivity. Pokiaľ ide o kognitívne a psychomotorické výkony, v niektorých štúdiách boli hlásené nejednoznačné alebo negatívne účinky, ktoré záviseli aj od podaných dávok. V iných štúdiách sa pozoroval pozitívny účinok na pozornosť, kognitívne výkony/pamäť.

Ako neurotropná látka je Tegretol klinicky účinný pri celom rade neurologických ochorení, napr. zabraňuje paroxysmálnym záchvatom bolesti pri idiopatickej a sekundárnej neuralgii trojkľaného nervu; okrem toho sa používa na zmiernenie neurogénnej bolesti pri rôznych ochoreniach vrátane tabes dorsalis, podrážkovej parestézie a postherpetickej neuralgie; pri alkoholickom abstinenčnom syndróme zvyšuje znížený prah kŕčov a zmiernuje abstinenčné symptómy (napr. hyperexcitabilitu, tremor, neistotu pri chôdzi); pri diabetes insipidus centralis znižuje objem moču a zmiernuje pocit smädu.

Ako psychotropná látka preukázal Tegretol klinickú účinnosť pri afektívnych poruchách, t.j. ako liečba akútnej mánie, ako aj pri udržiavacej liečbe (manicko-depresívnych) bipolárnych afektívnych porúch, keď sa podával buď ako monoterapia, alebo v kombinácii s neuroleptikami, antidepresívami alebo lítium, pri agitovaných schizoafektívnych poruchách a agitovanej mánii v kombinácii s inými neuroleptikami a pri rýchlo cyklujúcich epizódach.

Mechanizmus účinku karbamazepínu, liečiva Tegretolu, je len čiastočne vysvetlený. Karbamazepín stabilizuje nadmerne excitované nervové membrány, bráni opakovaným neuronálnym výbojom a obmedzuje šírenie excitačných impulzov na synapsách. Možno predpokladať, že bránenie opakovaným výbojom akčných potenciálov závislých od sodíka na depolarizovaných neurónoch prostredníctvom blokády sodíkových kanálov závislej od použitia a napätia môže byť jeho hlavným mechanizmom účinku.

Zatiaľ čo jeho antiepileptické účinky možno vysvetliť predovšetkým znížením uvoľňovania glutamátu a stabilizáciou membrán neurónov, tlmivý účinok na premenu dopamínu a noradrenalínu môže byť zodpovedný za antimanické vlastnosti karbamazepínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Karbamazepín sa z tabliet absorbuje takmer úplne, ale pomerne pomaly. Pokiaľ ide o absorbované množstvo liečiva, nie je medzi perorálnymi liekovými formami klinicky významný rozdiel. Po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg karbamazepínu (tablety) je priemerná maximálna koncentrácia nezmeneného karbamazepínu v plazme približne 4,5 µg/ml.

Pri jednorazovom a opakovanom podávaní Tegretol CR tabliet je maximálna koncentrácia liečiva v plazme asi o 25 % nižšia ako pri konvenčných tabletách; maximá sa dosahujú v priebehu 24 hodín. Pri Tegretol CR tabletách je v rovnovážnom stave štatisticky významne znížený index fluktuácie, ale nie je významne znížená C_{min} . Kolísanie plazmatických koncentrácií pri dávkovaní dvakrát denne je malé. Biologická dostupnosť z tabliet Tegretol CR je asi o 15 % nižšia ako biologická dostupnosť z ostatných perorálnych liekových foriem.

Rovnovážne plazmatické koncentrácie karbamazepínu sa dosiahnu za 1 až 2 týždne, čo závisí individuálne od autoindukcie karbamazepínom a heteroindukcie inými liečivami indukujúcimi enzýmy, ako aj od stavu pred liečbou, dávkovania a trvania liečby.

Rovnovážne plazmatické koncentrácie karbamazepínu, ktoré sa považujú za „terapeutické rozmedzie“, sa medzi jednotlivcami značne líšia: u väčšiny pacientov sa zaznamenalo rozmedzie 4 až 12 µg/ml, čo zodpovedá 17 až 50 µmol/l. Koncentrácie karbamazepín-10,11-epoxidu (farmakologicky aktívneho metabolitu): asi 30 % hladín karbamazepínu.

Jedlo nemá významný vplyv na rýchlosť a rozsah absorpcie, a to bez ohľadu na liekovú formu Tegretolu.

Distribúcia

Ak sa predpokladá úplná absorpcia karbamazepínu, zdanlivý distribučný objem je v rozmedzí 0,8 až 1,9 l/kg.

Karbamazepín prechádza cez placentárnu bariéru.

Na bielkoviny séra sa viaže 70 až 80 % karbamazepínu. Koncentrácia nezmenenej látky v mozgovomiechovom moku a slinách zodpovedá podielu v plazme, ktorý nie je viazaný na bielkoviny (20 až 30 %). Zistilo sa, že koncentrácie v materskom mlieku sa rovnajú 25 až 60 % zodpovedajúcich hladín v plazme.

Biotransformácia

Karbamazepín sa metabolizuje v pečeni, kde najvýznamnejšia je epoxidová dráha biotransformácie, ktorou vznikajú ako hlavné metabolity 10,11-transdiolový derivát a jeho glukuronid. Cytochróm P-450 3A4 sa identifikoval ako najdôležitejšia izoforma, ktorá je zodpovedná za vznik farmakologicky aktívneho karbamazepín-10,11-epoxidu z karbamazepínu. Humánna mikrozomálna epoxidhydroláza sa identifikovala ako enzým zodpovedný za tvorbu 10,11-transdiolového derivátu z karbamazepín-10,11-epoxidu.

9-hydroxymetyl-10-karbamoylakridan je vedľajší metabolit, ktorý súvisí s touto dráhou. Po jednorazovom perorálnom podaní karbamazepínu sa asi 30 % dávky objaví v moči ako konečné produkty epoxidovej dráhy. Ďalšie dôležité biotransformačné dráhy karbamazepínu vedú k vzniku rôznych monohydroxylovaných zlúčenín, ako aj N-glukuronidu karbamazepínu vyprodukovaného UGT2B7.

Eliminácia

Polčas eliminácie nezmeneného karbamazepínu po jednorazovej perorálnej dávke je priemerne asi 36 hodín, zatiaľ čo po opakovanom podávaní je to v závislosti od trvania liečby priemerne len 16 až 24 hodín (autoindukcia monooxygenázového enzýmového systému v pečeni). U pacientov, ktorí súbežne dostávajú iné lieky indukujúce pečenevé enzýmy (napr. fenytoín, fenobarbital), sa zistili priemerné hodnoty polčasu 9 až 10 hodín.

Priemerný polčas eliminácie 10,11-epoxidového metabolitu z plazmy po jednorazových perorálnych dávkach samotného epoxidu je asi 6 hodín.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg karbamazepínu sa 72 % vylúči močom a 28 % stolicou. V moči sa asi 2 % dávky nachádzajú ako nezmenená látka a asi 1 % ako farmakologicky aktívny 10,11-epoxidový metabolit.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Pre zvýšenú elimináciu karbamazepínu môžu deti potrebovať vyššie dávky karbamazepínu (v mg/kg) ako dospelí.

Starší pacienti (65-roční a starší)

Nie sú dôkazy o zmenenej farmakokinetike karbamazepínu u starších pacientov v porovnaní s mladými dospelými.

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Nie sú dostupné údaje o farmakokinetike karbamazepínu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pre nedostatočné štúdie na zvieratách však nemožno u ľudí vylúčiť teratogénny účinok karbamazepínu.

Karcinogenita

U potkanov, ktorým sa podával karbamazepín počas 2 rokov, bol u samičiek zvýšený výskyt hepatocelulárnych tumorov a benígnych tumorov semenníkov u samcov. Významnosť týchto zistení pre použitie karbamazepínu u ľudí zatiaľ nebola potvrdená.

Genotoxicita

Výsledky štandardných štúdií mutagenity na baktériách a cicavcoch nepreukázali genotoxické vlastnosti karbamazepínu.

Reprodukčná toxicita

Hromadné údaje z rôznych štúdií u myši, potkanov a zajacov naznačujú, že karbamazepín má žiadny alebo len malý teratogénny potenciál pri dávkach relevantných pre ľudí. Štúdie na zvieratách však boli nedostatočné pre vylúčenie teratogénneho účinku karbamazepínu u ľudí. V reprodukčnej štúdiu u potkanov bolo u dojčených mláďat preukázané zníženie prírastku hmotnosti pri dávkach podaných matkám 192 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

bezvodý koloidný oxid kremičitý
etylcelulóza
laurylsíran sodný
cetylalkohol
mikrokryštalická celulóza
polyakrylátová disperzia 30 %
stearát horečnatý
sodná soľ kroskarmelózy,
mastenec

Obalová vrstva:

hypromelóza
mastenec
hydroxystearoylmakrogol-glycerol
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/PE/PVDC a lakovaná Al fólia

Tegretol CR tablety 200 mg: 50 tabliet

Tegretol CR tablety 400 mg: 30 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6.7 Informácia pre zdravotníckych pracovníkov

Ak sa má vykonať test na prítomnosť alely HLA-B*1502, odporúča sa použiť „HLA-B*1502 genotyping“ s vysokou rozlišovacou schopnosťou. Test je pozitívny, ak sa zistí jedna alebo dve alely HLA-B*1502, a negatívny, ak sa nezistia žiadne alely HLA-B*1502. Podobne, ak sa má vykonať test na prítomnosť alely HLA-A*3101, odporúča sa použiť „HLA-A*3101 genotyping“ s vysokou rozlišovacou schopnosťou. Test je pozitívny, ak sa zistí jedna alebo dve alely HLA-A*3101, a negatívny, ak sa nezistia žiadne alely HLA-A*3101.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Tegretol CR 200: 21/0194/88-CS

Tegretol CR 400: 21/0213/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 1988

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. februára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022