

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Tegretol®

(Carbamazepine)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TEGRETOL® 200 mg δισκία
TEGRETOL® 200 mg και 400 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο, ελεγχόμενης αποδέσμευσης
TEGRETOL® 100 mg / 5 mL πόσιμο εναιώρημα
TEGRETOL® 125 και 250 mg υπόθετα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide (carbamazepine) (Καρβαμαζεπίνη)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg carbamazepine
Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης (τεμαχιζόμενο) περιέχει 200 ή 400 mg carbamazepine
Τα 5 ml (= 1 μεζούρα) πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 100 mg carbamazepine
Κάθε Υπόθετο περιέχει 125 mg ή 250 mg carbamazepine
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία
Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο, ελεγχόμενης αποδέσμευσης (τεμαχιζόμενα)
Σιρόπι
Υπόθετα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Επιληψία

- Απλές ή σύνθετες εστιακές κρίσεις (με ή χωρίς απώλεια συνειδήσεως) με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση.
- Γενικευμένοι τονικλονικοί σπασμοί καθώς επίσης και συνδυασμοί αυτών των τύπων σπασμών. Το Tegretol είναι κατάλληλο και για μονοθεραπεία και για θεραπεία συνδυασμού. Το Tegretol συνήθως δεν είναι αποτελεσματικό σε αφαιρέσεις (petit mal) και μυοκλονικούς σπασμούς (βλέπε " 4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την χρήση").

Άλλες ενδείξεις (μόνο οι από του στόματος μορφές)

Ιδιοπαθής νευραλγία του τριδύμου, ιδιοπαθής νευραλγία του γλωσσο-φαρυγγικού.

Πρόληψη των υποτροπών της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης (διπολικές διαταραχές).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία και το πόσιμο εναιώρημα (να ανακινείται πριν από τη χρήση) μπορούν να ληφθούν κατά τη διάρκεια, μετά ή μεταξύ των γευμάτων με λίγο υγρό.

Τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (είτε ολόκληρα, είτε μόνο μισό δισκίο αν έτσι οριστεί από τον ιατρό) πρέπει να καταπίνονται αμάσητα με λίγο υγρό. Το πόσιμο εναιώρημα (μία μεζούρα = 5 ml = 100 mg, μισή μεζούρα = 2.5 ml = 50 mg) είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για ασθενείς, που έχουν δυσκολία στην κατάποση δισκίων ή που χρειάζονται προσεκτική αρχική προσαρμογή της δοσολογίας.

Εξ' αιτίας της βραδείας, ελεγχόμενης αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης, αυτά σχεδιάστηκαν ώστε να λαμβάνονται σύμφωνα με δοσολογικό σχήμα δύο χορηγήσεων την ημέρα.

Επειδή μία συγκεκριμένη δόση Tegretol πόσιμο εναιώρημα θα επιφέρει μεγαλύτερα μέγιστα επίπεδα από ό,τι η ίδια δόση σε μορφή δισκίων, συνιστάται η έναρξη με χαμηλές δόσεις, οι οποίες στη συνέχεια αυξάνονται αργά, ώστε να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μετάβαση ασθενών από Tegretol δισκία σε σιρόπι: Αυτό πρέπει να γίνεται με τη χορήγηση του ίδιου αριθμού mg την ημέρα σε μικρότερες, συχνότερες δόσεις (π.χ. σιρόπι τρεις φορές την ημέρα αντί δισκίων δύο φορές την ημέρα).

Μετάβαση ασθενών από συμβατικά δισκία σε δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης: Η κλινική εμπειρία αποδεικνύει ότι σε μερικούς ασθενείς η δοσολογία στη μορφή δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης μπορεί να πρέπει να αυξηθεί.

Μετάβαση ασθενών από μορφές από το στόμα σε υπόθετα: η δοσολογία σε μορφή υποθέτων πρέπει να αυξηθεί κατά περίπου 25% σε διαιρεμένες δόσεις μέχρι το ανώτερο 250 mg 4 φορές την ημέρα σε εξάωρα μεσοδιαστήματα. Η εμπειρία με τη χορήγηση υποθέτων περιορίζεται σε 7 ημέρες σαν θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς, στους οποίους η από του στόματος θεραπεία της επιληψίας δεν είναι δυνατή προσωρινά για παράδειγμα σε μετατραυματικούς ή με απώλεια συνείδησης ασθενείς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τη χρήση των υποθέτων σε άλλες ενδείξεις εκτός από την επιληψία.

Λόγω των αλληλεπιδράσεων και των διαφορών στη φαρμακοκινητική μεταξύ των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, η δοσολογία του Tegretol, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να επιλέγεται με προσοχή.

Πριν αποφασθεί η έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς ταϊλανδικής και κινεζικής καταγωγής της φυλής Han θα πρέπει να εξετάζονται για παρουσία Ανθρώπινου Λευκοκυτταρικού Αντιγόνου (HLA) – B*1502, καθώς το αλληλόμορφο αυτό αποτελεί ισχυρό παράγοντα πρόγνωσης κινδύνου εμφάνισης σοβαρού συνδρόμου Stevens-Johnson σχετιζόμενου με την καρβαμαζεπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιληψία

Όποτε είναι δυνατό, το Tegretol πρέπει να χορηγείται σαν μονοθεραπεία.

Πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με χαμηλή ημερήσια δοσολογία, που στη συνέχεια αυξάνεται αργά μέχρι να επιτευχθεί το άριστο αποτέλεσμα.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων στο πλάσμα μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της άριστης δοσολογίας (βλέπε "Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις -ιδιαιτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση").

Όταν προστίθεται το Tegretol σε εφαρμοζόμενη ήδη αντιεπιληπτική θεραπεία, αυτό πρέπει να γίνεται σταδιακά, ενώ θα διατηρείται ή, εάν είναι ανάγκη, θα αναπροσαρμόζεται η δοσολογία των άλλων αντιεπιληπτικών (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης").

Ενήλικες

Μορφές από το στόμα:

Αρχικά 100 - 200 mg, μία φορά ή δύο φορές την ημέρα.

Αύξηση της δοσολογίας αργά (200 mg κάθε 4 - 7 ημέρες) μέχρι - γενικά στα 400 mg, 2 - 3 φορές την ημέρα - να επιτευχθεί το άριστο αποτέλεσμα. Σε ορισμένους ασθενείς 1600 mg την ημέρα μπορεί να είναι κατάλληλα (μέγιστη ημερήσια δόση 1600 mg).

Υπόθετα:

Όταν γίνεται χρήση υποθέτων αντί μορφών από το στόμα, η μέγιστη ημερήσια δοσολογία περιορίζεται σε 1000 mg (250 mg, 4 φορές την ημέρα, σε 6ωρα διαστήματα).

Παιδιά

Μορφές από το στόμα :

Για παιδιά ηλικίας 4 ετών ή μικρότερα, συνιστάται μία αρχική δόση 20 έως 60 mg/ημέρα, που αυξάνονται κατά 20 έως 60 mg κάθε δεύτερη ημέρα. Για παιδιά άνω των 4 ετών, η θεραπεία μπορεί ν' αρχίσει με 100 mg/ημέρα, που αυξάνονται κατά 100 mg σε εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα.

Δόση συντήρησης : 10 - 20 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις δηλ. :

- Μέχρι 1 έτους: 100 - 200 mg την ημέρα (=1 - 2 μεζούρες σιροπιού)
- 1 - 5 ετών : 200 - 400 mg την ημέρα (=2x1-2 μεζούρες σιροπιού)
- 6 - 10 ετών : 400 - 600 mg την ημέρα (=2-3 x 2 μεζούρες σιροπιού)
- 11 - 15 ετών : 600 - 1000 mg την ημέρα (=3 x 2-3 μεζούρες σιροπιού).

Υπόθετα:

Όταν χρησιμοποιούνται υπόθετα αντί μορφών από το στόμα, η μέγιστη ημερήσια δόση περιορίζεται σε 1000 mg (250 mg, 4 φορές την ημέρα, σε 6ωρα μεσοδιαστήματα)

Νευραλγία του τριδύμου (μόνον οι από του στόματος μορφές):

Η αρχική δόση των 200 - 400 mg, πρέπει να αυξάνεται αργά ανά μια ημέρα μέχρι να επιτευχθεί απαλλαγή από τον πόνο (συνήθως με 200 mg, 3 - 4 φορές την ημέρα). Στη συνέχεια μειώστε σταδιακά τη δοσολογία στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο συντήρησης. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται μία δόση εφόδου 100 mg, δύο φορές την ημέρα.

Πρόληψη της υποτροπής της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης (διπολικές διαταραχές) (μόνον οι από του στόματος μορφές)

Δοσολογικό φάσμα: περίπου 400 - 1600 mg την ημέρα.

Η συνηθισμένη δοσολογία είναι 400 - 600 mg την ημέρα, χορηγούμενα σε 2 - 3 διαιρεμένες δόσεις. Κατά τη θεραπεία προφύλαξης από διπολικές διαταραχές συνιστώνται μικρές αυξήσεις της δοσολογίας για να επιτευχθεί η άριστη ανοχή.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στην καρβαμαζεπίνη και στα συγγενή ως προς τη δομή φάρμακα (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) ή σε άλλα συστατικά του φαρμάκου.
- Ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ιστορικό καταστολής του μυελού των οστών ή ιστορικό οξείας διαλείπουσας πορφυρίας, (λόγω του ότι δομικά προσομοιάζει με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά)
- Δεν συνιστάται η χρήση του Tegretol σε συνδυασμό με αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO). Χρονική περίοδος τουλάχιστον 2 εβδομάδων πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ των δύο θεραπειών ή περισσότερο, εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Tegretol πρέπει να χορηγείται μόνον κάτω από ιατρική παρακολούθηση. Το Tegretol πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από σοβαρή εκτίμηση της αναλογίας οφέλους-κινδύνου και κάτω από στενό έλεγχο σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής, ηπατικής ή νεφρικής βλάβης, ανεπιθύμητων αιματολογικών αντιδράσεων σε άλλα φάρμακα ή διακεκομμένης θεραπείας με Tegretol.

Αιματολογικές επιδράσεις

Ακοκκιοκυτταραιμία και απλαστική αναιμία έχουν συσχετισθεί με τη χρήση του Tegretol. Εν τούτοις λόγω της πολύ μικρής συχνότητας εμφάνισης αυτών των καταστάσεων, είναι δύσκολο να γίνει ουσιαστική εκτίμηση κινδύνου για το Tegretol. Ο συνολικός κίνδυνος στο γενικό πληθυσμό που δεν υποβλήθηκε σε θεραπεία έχει υπολογισθεί σε 4,7 άτομα ανά εκατομμύριο το χρόνο για την

ακοκκιοκυτταραιμία και 2 άτομα ανά εκατομμύριο το χρόνο για την απλαστική αναιμία.

Τα δεδομένα από μία μελέτη ενός πληθυσμού ασθενών-μαρτύρων δείχνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων είναι 5-8 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό.

Παροδική ή επίμονη μείωση των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων εμφανίζεται περιστασιακά έως συχνά, σε σχέση με τη χρήση του Tegretol. Ωστόσο, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αυτές οι επιδράσεις αποδεικνύονται παροδικές και δεν είναι πιθανόν να αποτελούν ένδειξη έναρξης, είτε απλαστικής αναιμίας, είτε ακοκκιοκυτταραιμίας. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος πριν από έναρξη της θεραπείας, που να περιλαμβάνει αιμοπετάλια και πιθανόν δικτυο-ερυθροκύτταρα και σίδηρο ορού ως εργαστηριακές εξετάσεις αναφοράς και να επαναλαμβάνεται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρηθούν οριστικά χαμηλές ή μειωμένες τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων ή των αιμοπεταλίων, ο ασθενής και η πλήρης αιματολογική εικόνα του να τεθούν υπό στενή παρακολούθηση. Εάν εμφανισθεί οποιαδήποτε ένδειξη σημαντικής καταστολής του μυελού των οστών, το Tegretol πρέπει να διακοπεί.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα τοξικά σημεία και συμπτώματα ενός πιθανού αιματολογικού προβλήματος, καθώς επίσης για τα συμπτώματα δερματολογικών ή ηπατικών αντιδράσεων. Εάν εμφανισθούν αντιδράσεις, όπως πυρετός, κινάγχη, εξάνθημα, έλκη στο στόμα, εύκολη πρόκληση μωλώπων, πετέχειες ή πορφυρικές αιμορραγίες, πρέπει να συστηθεί στον ασθενή να συμβουλευθεί αμέσως το γιατρό του.

Σοβαρές Δερματολογικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN ή σύνδρομο Lyell) και συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) , έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια με το Tegretol. Οι ασθενείς με σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις μπορεί να χρειασθεί να εισαχθούν σε νοσοκομείο, καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να είναι απειλιτικές για τη ζωή και μπορεί να αποβούν μοιραίες. Οι περισσότερες περιπτώσεις συνδρόμου Lyell's (TEN) και συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) , παρουσιάζονται στους αρχικούς μήνες της θεραπείας με Tegretol. Εάν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell (TEN / SJS)), το Tegretol πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξετάζεται η περίπτωση εναλλακτικής θεραπείας.

Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία του αλληλόμορφου Ανθρώπινου Λευκοκυτταρικού Αντιγόνου (HLA)-B*1502 συνδέεται στενά με τον κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι γνωστές ως σύνδρομο Stevens-Johnson σε ασθενείς κινεζικής-Han και ταϊλανδικής καταγωγής, που υποβάλλονται σε θεραπεία με καρβαμαζεπίνη.

Όποτε είναι δυνατόν οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να εξετάζονται για τη παρουσία αυτού του αλληλόμορφου πριν την έναρξη θεραπείας με καρβαμαζεπίνη. Αν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας για τους ασθενείς αυτούς είναι θετικά η θεραπεία με καρβαμαζεπίνη δεν θα πρέπει να ξεκινά εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε έλεγχο και έχουν βρεθεί αρνητικοί στο (HLA)-B*1502 έχουν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Stevens-Johnson παρόλο που οι αντιδράσεις μπορεί πολύ σπάνια να εμφανισθούν.

Δεν είναι σαφώς γνωστό, αν όλοι οι ασθενείς με καταγωγή από τη νοτιοανατολική Ασία διατρέχουν κίνδυνο, λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Έχει αποδειχθεί ότι το αλληλόμορφο (HLA)-B*1502 δεν σχετίζεται με το σύνδρομο Stevens-Johnson σε άτομα καυκάσιας φυλής.

Υψηλότερη συχνότητα αναφοράς συνδρόμου Stevens-Johnson (σπάνια αντί για πολύ σπάνια) αναφέρθηκαν σε μερικές χώρες της Ασίας (π.χ. Ταϊβάν, Μαλαισία και Φιλιπίνες) στις οποίες η συχνότητα εμφάνισης του αλληλόμορφου HLA-B*1502 στον πληθυσμό είναι υψηλότερη. Η συχνότητα εμφάνισης φορέων αυτού του αλληλόμορφου στους Ασιατικούς πληθυσμούς, είναι

άνω του 15% στις Φιλιπίνες, Ταϊλάνδη, Χονκ Κονγκ και Μαλαισία, περίπου 10% στην Ταϊβάν, περίπου 4% στη νότια Κίνα, περίπου 2 έως 4% στη Νότια Ασία συμπεριλαμβανομένων και τους Ινδούς, και λιγότερο από 1% στην Ιαπωνία και την Κορέα. Η συχνότητα εμφάνισης του αλληλόμορφου HLA-B*1502 είναι αμελητέα σε Καυκάσιους, Αφρικανούς, αυτόχθονες Αμερικανούς, και Ισπανικούς πληθυσμούς που εξετάστηκαν.

Το αλληλόμορφο HLA-B*1502 μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση TEN / SJS σε Κινέζους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα τα οποία σχετίζονται με TEN / SJS. Θα πρέπει να δίδεται η ανάλογη προσοχή ώστε να αποφεύγεται η χρήση άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με TEN / SJS σε ασθενείς θετικούς στο HLA-B*1502, όταν εναλλακτικές θεραπείες είναι εξίσου αποδοτικές. Ο έλεγχος δεν συνιστάται γενικά σε ασθενείς πληθυσμών στους οποίους η επίπτωση του HLA-B*1502 είναι χαμηλή. Ο έλεγχος γενικά δεν συνιστάται για οποιονδήποτε ασθενή που ήδη χρησιμοποιεί Tegretol καθώς ο κίνδυνος για TEN / SJS περιορίζεται κυρίως στους αρχικούς μήνες της θεραπείας, ανεξάρτητα από την παρουσία του HLA-B*1502.

Τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου δεν πρέπει ποτέ να υποκαταστήσουν την πρέπουσα κλινική παρακολούθηση και χειρισμό του ασθενούς. Πολλοί Ασιάτες ασθενείς θετικοί στο HLA-B*1502 που υποβάλλονται σε θεραπεία με Tegretol δεν θα παρουσιάσουν TEN / SJS ενώ ασθενείς αρνητικοί στο HLA-B*1502 κάθε εθνικότητας μπορεί να παρουσιάσουν TEN / SJS. Ο ρόλος άλλων πιθανών παραγόντων στην εμφάνιση, και νοσηρότητα από, TEN / SJS, όπως η δοσολογία των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, η συμμόρφωση, τα συγχορηγούμενα φάρμακα, άλλες συνυπάρχουσες νόσοι και το επίπεδο της δερματολογικής παρακολούθησης δεν έχουν μελετηθεί.

Άλλες δερματολογικές αντιδράσεις

Ήπιες δερματικές αντιδράσεις, π.χ. μεμονωμένο κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, μπορεί επίσης να προκληθούν και είναι κατά το πλείστο παροδικές και ακίνδυνες. Συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες, είτε κατά τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά από μείωση της δοσολογίας. Παρ' όλα αυτά, καθώς μπορεί να είναι δύσκολη η διαφοροποίηση των πρώιμων σημείων σοβαρότερων δερματικών αντιδράσεων από άλλες ήπιες και παροδικής μορφής, ο ασθενής πρέπει να τίθεται υπό στενή επιτήρηση με στόχο την άμεση διακοπή του φαρμάκου αν η αντίδραση επιδεινωθεί με τη συνέχιση της χρήσης.

Δεν έχει αποδειχθεί ότι το αλληλόμορφο HLA-B*1502 προβλέπει τον κίνδυνο λιγότερο σοβαρών ανεπιθύμητων δερματολογικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο υπερευαισθησίας αντισυσπαστικών ή το μη σοβαρό εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα).

Υπερευαισθησία

Το Tegretol μπορεί να πυροδοτήσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένων και πολυοργανικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν το δέρμα το ήπαρ τα αιμοποιητικά όργανα και το λυμφικό σύστημα ή άλλα όργανα, είτε ξεχωριστά είτε μαζί στο πλαίσιο μιας συστηματικής αντίδρασης. (βλέπε 4.8 ανεπιθύμητες ενέργειες)

Οι ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην καρβαμαζεπίνη πρέπει να ενημερώνονται ότι το 25 με 30% αυτών των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας με την οξικαρβαζεπίνη (Trileptal).

Διασταυρούμενη υπερευαισθησία μπορεί να προκύψει μεταξύ καρβαμαζεπίνης και φαινοτοίνης. Γενικά αν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν υπερευαισθησία το Tegretol πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Κρίσεις

Το Tegretol πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μικτές κρίσεις, που περιλαμβάνουν αφαιρέσεις, είτε τυπικές είτε άτυπες. Σε όλες αυτές τις καταστάσεις το Tegretol μπορεί να επιδεινώσει τις κρίσεις. Σε περίπτωση παροξυσμού των κρίσεων το Tegretol πρέπει να διακόπτεται.

Μπορεί να εμφανισθεί αύξηση στη συχνότητα των κρίσεων κατά τη μετάβαση από κάποια από του στόματος μορφή σε υπόθετα.

Ηπατική λειτουργία

Αρχικές και περιοδικές αξιολογήσεις της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tegretol, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί αμέσως σε περίπτωση επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας ή ενεργού ηπατικής νόσου.

Νεφρική λειτουργία

Συνιστάται πλήρης ανάλυση ούρων και προσδιορισμοί BUN τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας όσο και περιοδικά.

Αντιχολινεργική δράση

Το Tegretol εμφανίζει ήπια αντιχολινεργική δράση. Γι'αυτό ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ψυχιατρικές επιδράσεις

Η πιθανότητα ενεργοποίησης μίας λανθάνουσας ψύχωσης και σε ηλικιωμένους ασθενείς, σύγχυσης ή εκνευρισμού πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Ενδοκρινολογικές επιδράσεις

Εχουν αναφερθεί αιμορραγίες διαφυγής σε γυναίκες, που παίρνουν Tegretol και χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά δισκία. Η αποτελεσματικότητα των από το στόμα αντισυλληπτικών μπορεί να επηρεασθεί αρνητικά από το Tegretol. Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευτούνται το γιατρό τους για να χρησιμοποιούν άλλους τρόπους αντισύλληψης όσο λαμβάνουν το Tegretol.

Λόγω ενζυμικής επαγωγής το Tegretol μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια της θεραπευτικής δράσης φαρμάκων που περιέχουν οιστρογόνα και/ή προγεστερόνη (π.χ. αποτυχία αντισύλληψης)

Παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα

Αν και οι συσχετίσεις μεταξύ δοσολογίας και επιπέδων καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και μεταξύ επιπέδων στο πλάσμα και κλινικής αποτελεσματικότητας ή ανοχής είναι μάλλον ασήμαντες, ο έλεγχος των επιπέδων στο πλάσμα μπορεί να είναι χρήσιμος στις ακόλουθες καταστάσεις: δραματική αύξηση στη συχνότητα των κρίσεων/ επιβεβαίωση της συμμόρφωσης του ασθενή, κατά τη διάρκεια της κύησης, όταν γίνεται θεραπεία σε παιδιά ή εφήβους, σε υποψία διαταραχών απορρόφησης και σε υποψία τοξικότητας, όταν χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα φάρμακα (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης").

Μείωση της δόσης και διακοπή

Η απότομη διακοπή του Tegretol μπορεί να προκαλέσει έκλυση σπασμών.

Εάν πρέπει να σταματήσει απότομα η θεραπεία με Tegretol σε ασθενείς με επιληψία, η μετάβαση στο νέο αντιεπιληπτικό φάρμακο πρέπει να γίνει με κάλυψη ενός κατάλληλου φαρμάκου (π.χ. διαζεπάμη ενδοφλέβια, από το ορθό ή φαινυτοΐνη ενδοφλέβια).

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φάρμακα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή άυξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς (βλ. παράγραφο 5.1). Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστοί και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου.

Κατά συνέπεια οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Άλλα

Το πόσιμο εναιώρημα Tegretol περιέχει παραυδροξυβενζοϊκά τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες) περιέχει επίσης σορβιτόλη και για το λόγο αυτό δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Το κυτόχρωμα P450 3 A4 (CYP 3A4) είναι το κύριο ένζυμο που καταλύει τον σχηματισμό του εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης - 10,11. Η συγχορήγηση των αναστολέων του CYP 3A4, πιθανά έχει ως αποτέλεσμα τις αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες μπορεί να επιφέρουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP 3A4 μπορεί να αυξήσει τον ρυθμό μεταβολισμού του Tegretol, οδηγώντας έτσι σε πιθανή μείωση του επιπέδου της καρβαμαζεπίνης στον ορό και πιθανή μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Παρομοίως η διακοπή ενός επαγωγέα του CYP 3A4 μπορεί να μειώσει το ρυθμό μεταβολισμού της καρβαμαζεπίνης, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη είναι ισχυρός επαγωγέας του CYP 3A4 και άλλων ενζυμικών συστημάτων φάσης I και φάσης II στο ήπαρ και για το λόγο αυτό μπορεί να μειώσει το επίπεδο στο πλάσμα συγχορηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4, επάγοντας το μεταβολισμό τους.

Η ανθρώπινη μικροσωμική εποξειδο-υδρολάση έχει αναγνωριστεί ως το υπεύθυνο ένζυμο για τον σχηματισμό του 10,11 τανσδιολ-παραγώγου από το 10,11 εποξείδιο της καρβαμαζεπίνης. Η συγχορήγηση αναστολέων της ανθρώπινης μικροσωμικής εποξειδο-υδρολάσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις του 10,11 εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα.

Ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα

Επειδή τα αυξημένα επίπεδα καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ίλιγγος, υπνηλία, αταξία, διπλωπία) η δοσολογία του Tegretol πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα ή/και να ελέγχονται τα επίπεδα στο πλάσμα όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τις δραστικές ουσίες που περιγράφονται παρακάτω.

Αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα: δεξτροπροποξυφαίνη, ιβουπροφαίνη.

Ανδρογόνα: δαναζόλη

Αντιβιοτικά: μακρολιδικά αντιβιοτικά (ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, josamycin, κλαριθρομυκίνη)

Αντικαταθλιπτικά: πιθανά η δεσιπραμίνη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, νεφαδοζόνη, τραζοδόνη, βιλοξαζίνη.

Αντιεπιληπτικά: στιριπεντόλη, βιγκαμπατρίνη

Αντιμυκητιασικά: αζόλες (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη)

Αντιϊσταμινικά : τερμπιναφίνη, λοραταδίνη

Αντιψυχωσικά: ολανζαπίνη
Αντιφυματικά: ισονιαζίδη
Αντιβίωτα: αναστολείς της πρωτεάσης για θεραπεία HIV (π.χ. ροτιναβίρη)
Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης: ακεταζολαμίδη
Φάρμακα του καρδιαγγειακού: διλτιαζέμη, βεραπαμίλη
Φάρμακα του γαστρεντερικού: πιθανά η σιμετιδίνη, ομεπραζόλη
Μυοχαλαρωτικά: οξυβουτινίνη, δαντρολένη
Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων: τικλοπιδίνη
Άλλες αλληλεπιδράσεις: χυμός γκρέιπ-φρουτ, νικοτιναμίδιο (σε ενήλικες μόνο σε υψηλή δοσολογία).
Ουσίες που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη 10,11 εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα

Επειδή τα αυξημένα επίπεδα του 10,11 εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ίλιγγος, υπνηλία, αταξία, διπλωπία) η δοσολογία του Tegretol θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα ή/και να ελέγχονται τα επίπεδα στο πλάσμα όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τις δραστηκές ουσίες που περιγράφονται παρακάτω: λοξαπίνη, η κετιαπίνη, η πριμιδόνη, προγκαμπίδη, το βαλπροϊκό οξύ, η βαλνοκταμίδη και η βαλπρομίδη.

Ουσίες που πιθανά μειώνουν τα επίπεδα καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα

Η δοσολογία του Tegretol μπορεί να χρειασθεί να προσαρμοσθεί όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τις ουσίες που περιγράφονται παρακάτω.
Αντιεπιληπτικά: φελμπαμάτη, μεθοσουξιμίδη, οξκαρβαζεπίνη, φαίνοβαρβιτόνη, φαίνοσουξιμίδη, φαίντοϊνη και φωσφαίντοϊνη, πριμιδόνη, και παρόλο που τα στοιχεία είναι εν μέρει αντιφατικά, πιθανώς επίσης η κλοναζεπάμη.
Αντινεοπλασματικά: σισπλατίνη ή δοξορουμπικίνη
Αντιφυματικά: ριφαμπικίνη
Βρογχοδιασταλτικά ή αντιασθματικά φάρμακα: θεοφυλλίνη, αμινοφυλλίνη
Δερματολογικά φάρμακα: ισοτρετινοΐνη
Άλλες αλληλεπιδράσεις: σκευάσματα από βότανα που περιέχουν Hypericum perforatum (st John's wort).

Επίδραση του Tegretol στα επίπεδα συγχορηγούμενων ουσιών στο πλάσμα

Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα στο πλάσμα ή να μειώσει ή ακόμα και να εξουδετερώσει τη δράση ορισμένων φαρμάκων. Η δοσολογία των παρακάτω φαρμάκων μπορεί να χρειασθεί να προσαρμοσθεί ανάλογα με τις κλινικές απαιτήσεις.

Αναλγητικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες: μεθαδόνη, παρακεταμόλη, φεναζόνη (αντιπυρίνη), τραμαδόλη.
Αντιβιοτικά: δοξυκυκλίνη
Αντιπηκτικά: από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη, φενπροκουμόνη, δικουμαρόλη και ασενοκουμαρόλη).
Αντικαταθλιπτικά: βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, νεφαζοδόνη, τραζιδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη).
Δεν συνιστάται η χρήση του Tegretol σε συσδυασμό με αναστολείς της μονοάμινο-οξειδάσης (MAOIs). Οι MAOIs πρέπει να διακόπτονται το λιγότερο για δύο εβδομάδες πριν χορηγηθεί το Tegretol αν η κλινική κατάσταση το επιτρέπει (βλέπε 4.3 αντενδείξεις)
Αντιεπιληπτικά: κλοβαζάμη, κλοναζεπάμη, αιθοσουξιμίδη, φελμπαμάτη, λαμοτριγίνη, οξκαρβαζεπίνη, πριμοπριμοδόνη, τιαγκαμπίνη τοπιραμάτη, βαλπροϊκό οξύ, ζονισαμίδη. Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα φαίντοϊνης στο πλάσμα αυξομειώνονται από την καρβαμαζεπίνη και ότι σε σπάνιες

περιπτώσεις τα επίπεδα της μεφαινοτοΐνης στο πλάσμα αυξάνονται.

Αντιμυκητικά: ιτρακοναζόλη

Ανθελμινθικά: πραζιγουαντέλη

Αντινεοπλασματικά: ιμαντινίμπη

Αντιψυχωσικά: κλοζαπίνη, αλοπεριδόλη και βρομπεριδόλη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη.

Αντιβίωτα: αναστολείς της πρωτεάσης για θεραπεία HIV (π.χ. ιντιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη)

Αγγχολυτικά: αλπραζολάμη, μιδαζολάμη

Βρογχοδιασταλτικά ή αντιασθματικά φάρμακα: θεοφυλλίνη

Φάρμακα του καρδιαγγειακού: αποκλειστές των καναλιών ασβεστίου (ομάδα της δυδροπυριδίνης) π.χ. φελοδιπίνη, διγοξίνη

Αντισυλληπτικά: (πρέπει να εξετασθούν εναλλακτικές μέθοδοι αντισύλληψης)

Κορτικοστεροειδή: κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη)

Ανοσοκατασταλτικά: κυκλοσπορίνη

Θυρεοειδικοί παράγοντες: λεβοθυροξίνη

Άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις: προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα και /ή προγεσταγόνα

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη:

Η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και ισονιαζίδης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από την ισονιαζίδη.

Η συνδυασμένη χρήση καρβαμαζεπίνης και λιθίου ή μετοκλοπραμίδης από τη μία πλευρά και καρβαμαζεπίνης και νευροληπτικών (αλοπεριδόλη, θειοριδαζίνη) από την άλλη πλευρά μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (με τον τελευταίο συνδυασμό, ακόμη και σε παρουσία "θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα").

Η ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με Tegretol και ορισμένα διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη, φουροσεμίδη) μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπονατρία.

Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να ανταγωνισθεί τη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών (π.χ. πανκουρόνιο), η δοσολογία των οποίων μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί και οι ασθενείς να πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ταχύτερη ανάρρωση από το νευρομυϊκό αποκλεισμό, απ'ό,τι αναμένεται.

Όπως και άλλα ψυχοδραστικά φάρμακα, μπορεί να μειώσει την ανοχή στο οινόπνευμα. Γι αυτό το λόγο κρίνεται σκόπιμο ο ασθενής να απέχει από τα οινόπνευματώδη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Σε ζώα (ποντικούς, αρουραίους, κονίκλους) η από του στόματος χορήγηση της καρβαμαζεπίνης κατά την οργανογένεση οδήγησε σε αυξημένο εμβρυϊκό θάνατο σε ημερήσιες δόσεις που προκάλεσαν μητρική τοξικότητα. (πάνω από 200mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα, δηλαδή 10 ως 20 φορές την συνήθη ανθρώπινη δοσολογία). Στους αρουραίους υπήρξαν επίσης κάποια στοιχεία αποβολών σε δοσολογία 300mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα. Βραχυπρόθεσμα τα έμβρυα των αρουραίων έδειξαν επιβράδυνση στην ανάπτυξη και πάλι σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Δεν υπήρξαν στοιχεία τερατογόνου δυναμικού στα τρία ζωικά που μελετήθηκαν μια χρησιμοποιούσε ποντικούς η καρβαμαζεπίνη ως κτηνή ημέρα, από του στόματος βλάβες) στο εκτιθέμενων σύγκριση στην ομάδα ελέγχου. Είναι γνωστό ότι τα παιδιά επιληπτικών μητέρων είναι πιο επιρρεπή σε αναπτυξιακές διαταραχές, συμπεριλαμβανόμενων δυσπλασιών. Έχει αναφερθεί η πιθανότητα αύξησης αυτού του κινδύνου με την καρβαμαζεπίνη, όπως με όλα τα μείζονα αντιεπιληπτικά φάρμακα, αν και ελλείπει οριστική ένδειξη από ελεγχόμενες μελέτες με μονοθεραπεία καρβαμαζεπίνης. Εν τούτοις υπάρχουν σπάνιες αναφορές αναπτυξιακών διαταραχών και δυσπλασιών, περιλαμβανόμενης της δισχιδούς ράχης, και επίσης άλλων συγγενών ανωμαλιών π.χ. κρανιοπροσωπικών βλαβών, καρδιαγγειακών δυσπλασιών, υποσπαδίας και ανωμαλίες σε ποικίλα συστήματα έχουν αναφερθεί σε σχέση με το Tegretol.

Λαμβάνοντας υπ' όψη αυτά τα δεδομένα:

Οι έγκυες γυναίκες με επιληψία πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ιδιαίτερη προσοχή

Εάν μία γυναίκα, που παίρνει Tegretol, μείνει έγκυος ή εάν το πρόβλημα έναρξης θεραπείας με Tegretol προκύψει κατά την κύηση, πρέπει να ζυγισθούν προσεκτικά το πιθανό όφελος του φαρμάκου, έναντι των πιθανών κινδύνων, ιδιαίτερα κατά τους 3 πρώτους μήνες της κύησης.

Σε γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής, το Tegretol πρέπει, όποτε είναι δυνατό, να χορηγείται ως μονοθεραπεία, γιατί η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά γυναικών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνδυασμό αντιεπιληπτικών φαρμάκων, είναι μεγαλύτερη από ό,τι σε εκείνα μητέρων, που έπαιρναν το κάθε φάρμακο σαν μονοθεραπεία.

Πρέπει να δίδονται οι ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις και συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων στο πλάσμα

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη δυνατότητα αυξημένου κινδύνου δυσπλασιών και να τους δίδεται η ευκαιρία προγεννητικού ελέγχου.

Παρακολούθηση και πρόληψη:

Είναι γνωστό ότι εμφανίζεται ανεπάρκεια φυλλικού οξέος στην κύηση. Έχει αναφερθεί ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα επιδεινώνουν την ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Η ανεπάρκεια αυτή μπορεί να συμβάλλει στην αυξημένη συχνότητα γενετικών ελαττωμάτων σε παιδιά επιληπτικών μητέρων, που υποβάλλονται σε θεραπεία. Γι αυτό συνιστάται η χορήγηση του φυλλικού οξέος πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης.

Στο έμβryo:

Συνιστάται επίσης η χορήγηση βιταμίνης K1 στη μητέρα κατά τη διάρκεια των τελευταίων εβδομάδων της κύησης, καθώς επίσης στο νεογέννητο για να προληφθούν αιμορραγικές διαταραχές στο νεογνό. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεογνικών σπασμών και/ή αναπνευστικής δυσχέρειας που σχετίζονται με τη χρήση Tegretol από τη μητέρα ή την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Επίσης κατά τη χρήση του Tegretol από τη μητέρα έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις εμέτου του νεογνού, διάρροιας και/ή μειωμένης λήψης τροφής από το νεογνά. Αυτές οι αντιδράσεις ίσως εκπροσωπούν το νεογνικό σύνδρομο **στέρησης**.

Γαλουχία :

Η καρβαμαζεπίνη περνά στο μητρικό γάλα (περίπου 25 - 60% των συγκεντρώσεων του πλάσματος). Πρέπει να σταθμίζονται τα οφέλη του θηλασμού απέναντι στη σπάνια πιθανότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, που συμβαίνουν στο βρέφος.

Οι μητέρες, που παίρνουν Tegretol, μπορούν να θηλάζουν τα βρέφη τους, με την προϋπόθεση ότι τα βρέφη παρακολουθούνται για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπερβολική υπνηλία, αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις)

Γονιμότητα:

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ελαττωμένης ανδρικής γινιμότητας και/ή ανώμαλης σπερματογένεσης

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ικανότητα του ασθενή να αντιδρά μπορεί να ελαττωθεί από ζάλη και υπνηλία, που προκαλούνται από το Tegretol, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή σε σχέση με τη

ρύθμιση της δοσολογίας. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να δίνουν την κατάλληλη προσοχή όταν οδηγούν όχημα ή χειρίζονται μηχανήματα

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες :

Ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με TegretoI, ή όταν η αρχική δοσολογία είναι πολύ υψηλή, ή όταν υποβάλλονται σε θεραπεία ηλικιωμένοι ασθενείς, εμφανίζονται συχνά ή πολύ συχνά ορισμένοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ανεπιθύμητες ενέργειες από το Κ.Ν.Σ. (ζάλη, πονοκέφαλος, αταξία, υπνηλία, κόπωση, διπλωπία), γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος), καθώς επίσης αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις.

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, υποχωρούν συνήθως μέσα σε λίγες ημέρες, είτε αυτόματα ή μετά από παροδική μείωση της δοσολογίας. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το Κ.Ν.Σ. μπορεί να είναι εκδήλωση σχετικής υπερδοσολογίας ή σημαντικής διακύμανσης στα επίπεδα του πλάσματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται τα επίπεδα του πλάσματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες σύμφωνα με τη συχνότητά τους με τη συχνότερη πρώτη ακολουθώντας την ακόλουθη συνθήκη

Συχνότητα εμφάνισης:

Πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές : λευκοπενία.

Συχνές: θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία.

Σπάνιες: λευκοκυττάρωση, λεμφαδενοπάθεια, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος.

Πολύ σπάνιες: ακκοκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, αμιγής απλασία των ερυθροκυττάρων, αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, παραλλάσσουσα πορφυρία, συμπτωματική πορφυρία, συμπτωματική όψιμη δερματική πορφυρία, δικτυοερυθροκυττάρωση και πιθανά αιμολυτική αναιμία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Επιβραδυμένη πολυοργανική διαταραχή υπερευαισθησίας με πυρετό, δερματικά εξανθήματα, αγγειίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, ψευδολέμφωμα, αρθραλγία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία, ηπατο-σπληνομεγαλία και παθολογικές τιμές των δεικτών της ηπατικής λειτουργίας. Τα παραπάνω εμφανίζονται σε διάφορους συνδυασμούς. Άλλα όργανα μπορεί να επηρεασθούν επίσης (π.χ. πνεύμονες, νεφροί, πάγκρεας, μυοκάρδιο, το κόλον).

Πολύ σπάνιες: Άσηπτος μηνιγγίτιδα με μυοκλονίες και περιφερική ηωσινοφιλία, αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Συχνές : οίδημα, κατακράτηση υγρών, αύξηση του βάρους, υπονατρίαζία και μειωμένη οσμωτικότητα του πλάσματος, που οφείλεται σε δράση, που μοιάζει με αυτήν της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και οδηγεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε δηλητηρίαση εξ ύδατος συνοδευόμενη από λήθαργο, έμετο, πονοκέφαλο, νοητική σύγχυση, νευρολογικές ανωμαλίες.

Πολύ σπάνιες : αύξηση της προλακτίνης με ή χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, όπως γυναικομαστία,

γαλακτόρροια. Μη φυσιολογικές δοκιμασίες της λειτουργίας του θυρεοειδούς: μειωμένη L-θυροξίνη (FT4, T4, T3) και αυξημένη TSH, συνήθως χωρίς κλινικές εκδηλώσεις. Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού (μείωση του ασβεστίου του πλάσματος και της 25-OH χοληκαλσιφερόλης), που οδηγεί σε οστεομαλακία. Αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης, περιλαμβανόμενης της HDL χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες: παραισθήσεις (οπτικές ή ακουστικές), κατάθλιψη, ανορεξία, ανησυχία, επιθετικότητα, ταραχή, κατάσταση σύγχυσης.

Πολύ σπάνιες: ενεργοποίηση ψύχωσης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: ζάλη, υπνηλία, αταξία, κόπωση

Συχνές: πονοκέφαλος, διπλωπία, διαταραχές προσαρμογής (θολή όραση).

Όχι συχνές: Μη φυσιολογικές ακούσιες κινήσεις [π.χ. τρόμος, αδυναμία στήριξης, δυστονία, σπασμωδικές κινήσεις (tics)], νυσταγμός.

Σπάνιες: στοματο-προσωπική δυσκινησία, οφθαλμοκινητικές διαταραχές, διαταραχές του λόγου (π.χ. δυσαρθρία ή τραύλισμα), χοραιοαθετωσικές διαταραχές, περιφερική νευρίτιδα, παραισθησίες, πάρεση.

Πολύ σπάνιες: διαταραχές της γεύσης, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες: θολερότητες του φακού, επιπεφυκίτις, αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Πολύ σπάνιες: διαταραχές ακοής, π.χ. εμβοή, υπερακουσία, υποακουσία, αλλαγή στην αντίληψη της ποιότητας του ήχου.

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες: διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, υπόταση ή υπέρταση.

Πολύ σπάνιες: βραδυκαρδία, αρρυθμίες, κολποκοιλιακός αποκλεισμός με συγκοπή, collapsus, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επιδείνωση στεφανιαίας νόσου, θρομβοφλεβίτιδα, θρομβοεμβολικό επεισόδιο (π.χ. πνευμονική εμβολή), οξεία διάμεση (ηωσινοφιλική) μυοκαρδίτιδα.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πολύ σπάνιες: πνευμονική υπερευαισθησία, που χαρακτηρίζεται από πυρετό, δύσπνοια, πνευμονίτιδα ή πνευμονία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος.

Συχνές : ξηροστομία. Με τα υπόθετα μπορεί να συμβεί ερεθισμός του ορθού.

Όχι συχνές : διάρροια , δυσκοιλιότητα.

Σπάνιες : κοιλιακός πόνος.

Πολύ σπάνιες : γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές: αύξηση της γ - GT (που οφείλεται σε επαγωγή των ηπατικών ενζύμων), συνήθως μη σημαντική κλινικά.

Συχνές: αυξημένη αλκαλική φωσφατάση.

Όχι συχνές: Αυξημένες τρανσαμινάσες.

Σπάνιες: Ίκτερος. ηπατίτιδα χολοστατική, παρεγγυματική (ηπατοκυτταρική) ή μικτού τύπου.

Πολύ σπάνια : κοκκιωματώδης ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις, κνίδωση, που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής

Όχι συχνές: αποφολιδωτική δερματίτιδα και ερυθροδερμία

Σπάνιες: συστηματικός ερυθματώδης λύκος, κνίδωση.

Πολύ σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson , τοξική επιδερμική νεκρόλυση, φωτοευαισθησία, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, διαταραχές της χρώσης του δέρματος, πορφύρα, ακμή, υπερίδρωση, τριχόπτωση, δασυτριχισμός.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σπάνιες: μυϊκή αδυναμία

Πολύ σπάνιες : αρθραλγία, μυϊκός πόνος ή κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες: διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. λευκωματουρία, αιματουρία, ολιγουρία και αυξημένη BUN/αζωθαιμία), συχνουρία, κατακράτηση ούρων.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: σεξουαλική δυσλειτουργία /ανικανότητα ανωμαλία στη σπερματογένεση (με μειωμένο αριθμό και/ή κινητικότητα σπερματοζωαρίων

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Τα παρουσιαζόμενα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας συνήθως αφορούν το κεντρικό νευρικό, καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα.

Κεντρικό νευρικό σύστημα: Καταστολή του ΚΝΣ, αποπρο-σανατολισμός, υπνηλία, άγχος, παραισθήσεις, κώμα, θολή όραση, τραύλισμα, δυσαρθρία, νυσταγμός, αταξία, δυσκινησία, αρχικά υπεραντανακλαστικότητα, αργότερα υποαντανακλαστικότητα, σπασμοί, ψυχοκινητικές διαταραχές, μυοκλόνος, υποθερμία, μυδρίαση.

Αναπνευστικό σύστημα: Καταστολή της αναπνοής, πνευμονικό οίδημα.

Καρδιαγγειακό σύστημα: Ταχυκαρδία, υπόταση, κατά καιρούς υπέρταση, διαταραχή της αγωγιμότητας με διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, συγκοπή, σε συνδυασμό με καρδιακή ανακοπή.

Γαστρεντερικό σύστημα: Έμετος, καθυστερημένη γαστρική κένωση, μειωμένη κινητικότητα του εντέρου.

Νεφρική λειτουργία: Κατακράτηση ούρων, oligουρία ή ανουρία, κατακράτηση υγρών, δηλητηρίαση εξ ύδατος, που οφείλεται σε μία δράση της καρβαμαζεπίνης που προσομοιάζει με αυτήν της αντιδιουρητικής ορμόνης.

Εργαστηριακά ευρήματα: Υπονατριαιμία, πιθανόν μεταβολική οξέωση, πιθανόν υπεργλυκαιμία, αυξημένη μυϊκή φωσφοκινάση της κρεατινίνης.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

Η αντιμετώπιση πρέπει να καθοδηγείται αρχικά από την κλινική κατάσταση του ασθενή. Εισαγωγή σε νοσοκομείο. Μέτρηση του επιπέδου του πλάσματος για επιβεβαίωση της δηλητηρίασης από καρβαμαζεπίνη και διαπίστωση του μεγέθους της υπερδοσολογίας.

Κένωση και πλύση του στομάχου, και χορήγηση ενεργοποιημένου ξυλάνθρακα. Καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την καθυστερημένη απορρόφηση, οδηγώντας σε υποτροπή κατά την διάρκεια ανάνηψης από την δηλητηρίαση. Υποστηρικτική ιατρική φροντίδα σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης με έλεγχο της καρδιάς και προσεκτική διόρθωση της διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών.

Ειδικές συστάσεις:

Υπόταση: Χορήγηση δοπαμίνης ή δοβουταμίνης ενδοφλέβια.

Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού: Να ρυθμισθούν επί ατομικής βάσης.

Σπασμοί: Χορήγηση βενζοδιαζεπίνης (π.χ. διαζεπάμη) ή ενός άλλου αντισπασμωδικού π.χ. φαινοβαρβιτάλης (με προσοχή, λόγω αυξημένης καταστολής της αναπνοής) ή παρααλδεϋδης.

Υπονατριαιμία (δηλητηρίαση εξ ύδατος): περιορισμός των υγρών, καθώς επίσης αργή και προσεκτική έγχυση NaCl 0,9% ενδοφλέβια. Αυτά τα μέτρα μπορεί να είναι χρήσιμα για την πρόληψη εγκεφαλικής βλάβης.

Έχει συστηθεί αιμοκάθαρση με ξυλάνθρακα. Προκλητή διούρηση, αιμοδιύλωση και περιτοναϊκή διάλυση έχει αναφερθεί ότι δεν είναι αποτελεσματικές.

Πρέπει να αναμένεται υποτροπή και επιδείνωση της συμπτωματολογίας τη 2η και 3η ημέρα μετά την υπερδοσολογία, λόγω καθυστερημένης απορρόφησης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικός, νευροτρόπος και ψυχοτρόπος παράγοντας
κωδικός : [ATC N03 AF 01](#). [Παράγωγο της διβενζαζεπίνης](#).

Το φάσμα δράσης του ως αντιεπιληπτικού περιλαμβάνει: εστιακές κρίσεις (απλές και

σύνθετες) με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση, γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί, καθώς επίσης και συνδυασμό αυτών των τύπων σπασμών.

Σε κλινικές μελέτες, το Tegretol χορηγούμενο σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με επιληψία - ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους - έχει αναφερθεί ότι ασκεί ψυχοτρόπο δράση, που περιλαμβάνει θετική επίδραση στα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, καθώς επίσης και μείωση της ευερεθιστότητας και επιθετικότητας. Όσον αφορά στις γνωσιακές και ψυχοκινητικές εκδηλώσεις, σε ορισμένες μελέτες αναφέρθηκαν αμφιλεγόμενες ή αρνητικές επιδράσεις, που εξαρτώνται επίσης από τις δόσεις που χορηγήθηκαν. Σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε θετική επίδραση στην προσοχή και στις γνωσιακές εκδηλώσεις/μνήμη.

Σαν νευροτρόπος παράγοντας, το Tegretol είναι κλινικά αποτελεσματικό σε έναν αριθμό νευρολογικών διαταραχών π.χ. προφυλάσσει από παροξυσμικές κρίσεις πόνου σε ιδιοπαθή και δευτεροπαθή νευραλγία του τριδύμου. Επιπρόσθετα χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του νευρογενούς πόνου σε διάφορες καταστάσεις οι οποίες περιλαμβάνουν νωτιαία φθίση, μετατραυματική παραισθησία και μετερπητική νευραλγία. Σε σύνδρομο στέρησης αλκοόλ αυξάνει την ουδό σπασμών και βελτιώνει τα συμπτώματα στέρησης (π.χ. υπερευσγκινησία, τρόμος, διαταραχές της βιάδισης). Σε κεντρικό άπιο διαβήτη, το Tegretol ελαττώνει τον όγκο των ούρων και ανακουφίζει από το αίσθημα δίψας.

Σαν ψυχοτρόπος παράγοντας το Tegretol απεδείχθη ότι έχει κλινική αποτελεσματικότητα σε διαταραχές του συναισθήματος, δηλ. σαν θεραπεία για οξεία μανία και για την προφύλαξη από μανιο-καταθλιπτικές (διπολικές) διαταραχές, όταν χορηγείται είτε σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικά ή λίθιο.

Ο μηχανισμός δράσης της καρβαμαζεπίνης, της δραστικής ουσίας του Tegretol, έχει μόνο μερικά διευκρινισθεί. Η καρβαμαζεπίνη σταθεροποιεί τις υπερδιεγερμένες νευρικές μεμβράνες, αναστέλλει τις επαναλαμβανόμενες εκφορτίσεις των νευρώνων και μειώνει τη συναπτική μεταβίβαση των διεγερτικών ερεθισμάτων. Είναι κατανοητό ότι η πρόληψη επαναλαμβανόμενων ισχυρών νατριο-εξαρτώμενων εκκλύσεων σε εκπολωμένους νευρώνες μέσω της δέσμευσης των διαύλων νατρίου που εξαρτάται από τη χρήση ή την ηλεκτρική διέγερση πιθανά να είναι ο κύριος μηχανισμός δράσης.

Ενώ η μείωση της αποδέσμευσης της γλουταμάτης και η σταθεροποίηση των μεμβρανών των νευρώνων μπορεί να ευθύνονται κύρια για το αντιεπιληπτικό αποτέλεσμα, η κατασταλτική δράση στην παραγωγή ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για το αντιμανιακό αποτέλεσμα της καρβαμαζεπίνης.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α. Γενικά χαρακτηριστικά :

Απορρόφηση

Όταν χορηγείται σε δισκία η καρβαμαζεπίνη απορροφάται σχετικά αργά αλλά σχεδόν πλήρως. Μετά από εφάπαξ δόση απλών δισκίων από το στόμα, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της αναλλοίωτης ουσίας επιτυγχάνεται μέσα σε 12 ώρες. Με το σιρόπι η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 2 ώρες και με τα υπόθετα κατά μέσο όρο σε 12 ώρες.

Σχετικά με την ποσότητα της δραστικής ουσίας που απορροφάται δεν υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δοσολογιών των από το στόμα μορφών. Μετά από μία εφάπαξ δόση 400 mg καρβαμαζεπίνης από το στόμα (δισκία) οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της αναλλοίωτης καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα είναι περίπου 4.5 µg/ml.

Όταν τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης χορηγούνται εφάπαξ και επανειλημμένως επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο πλάσμα σε 24 ώρες, αλλά η

μέση τιμή τους είναι κατά 25% κατώτερη από αυτήν των απλών δισκίων. Τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης προκαλούν ένα στατιστικά σημαντικά μειωμένο δείκτη διακύμανσης, αλλά όχι σημαντικά μειωμένη C_{min} σε σταθερή κατάσταση (steady state). Η διακύμανση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε ένα δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα είναι μικρή. Η βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων Tegretol ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι περίπου 15% χαμηλότερη από αυτήν των άλλων από το στόμα δοσολογικών μορφών.

Όταν χορηγούνται υπόθετα, η ποσότητα της καρβαμαζεπίνης, που απορροφάται είναι κατά 25% περίπου χαμηλότερη από ό,τι με δισκία. Δε βρέθηκε μεταβολή του δείκτη διακύμανσης, παρά μόνον ελαφρά μείωση της C_{max} και C_{min} σε σύγκριση με τα δισκία σε σταθερή κατάσταση (steady state). Για δόσεις μέχρι 300mg καρβαμαζεπίνης, το 75% περίπου της συνολικής ποσότητας, που απορροφάται, φθάνει στη γενική κυκλοφορία του αίματος μέσα σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Αυτό το αποτέλεσμα οδήγησε στην υπόδειξη να περιορίζεται η μέγιστη ημερήσια δόση σε 250 mg, 4 φορές την ημέρα.

Οι συγκεντρώσεις καρβαμαζεπίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state) σταθεροποιούνται στο πλάσμα μέσα σε 1 - 2 εβδομάδες και εξαρτώνται σε ατομική βάση από την αυτοεπαγωγή της καρβαμαζεπίνης και την ετεροεπαγωγή άλλων ενζυμοεπαγωγικών φαρμάκων, καθώς επίσης και από την φυσική κατάσταση του ασθενή πριν από τη θεραπεία, τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η λήψη τροφής δεν έχει σημαντική επίδραση στο ρυθμό και στο βαθμό απορρόφησης, ανεξάρτητα από τη δοσολογική μορφή του Tegretol

Κατανομή:

Η καρβαμαζεπίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του ορού μέχρι ποσοστό 70 - 80%. Οι συγκεντρώσεις της αναλλοίωτης ουσίας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο σίελο αντανακλούν το μη πρωτεϊνικό δεσμευμένο τμήμα της στο πλάσμα (20 - 30%). Οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα βρέθηκαν ότι είναι ισοδύναμες με το 25 - 60% των αντίστοιχων επιπέδων στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα. Εάν ληφθεί υπόψη η πλήρης απορρόφηση της καρβαμαζεπίνης, ο εμφανής όγκος κατανομής κυμαίνεται από 0.8 έως 1.9 L/kg.

Μεταβολισμός

Η καρβαμαζεπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, όπου η οδός βιοσηματισμού δια μέσου των εποξειδίων είναι η πλέον σημαντική και οδηγεί στο σχηματισμό του 10,11-transdiol παραγώγου και του γλυκουρονιδίου του, που αποτελούν τους κύριους μεταβολίτες. Το κυτόχρωμα P450 3A4 έχει αναγνωριστεί σαν το κύριο ισομερές που ευθύνεται για τον σχηματισμό του 10,11 εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης από την καρβαμαζεπίνη. Η ανθρώπινη μικροσωμική εποξειδο-υδρολάση έχει αναγνωριστεί ως το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό του 10,11 τρανσδιόλ-παραγώγου από το 10,11 εποξείδιο της καρβαμαζεπίνης. Το 9-Hydroxy-methyl-10-carbamoyl acidan είναι ο λιγότερο σημαντικός μεταβολίτης, που έχει σχέση με αυτήν την οδό. Μετά από μία εφάπαξ δόση καρβαμαζεπίνης από το στόμα το 30% περίπου εμφανίζεται στα ούρα ως τελικό προϊόν της οδού των εποξειδίων.

Άλλες σημαντικές οδοί βιοσηματισμού για την καρβαμαζεπίνη οδηγούν σε διάφορες μονο-υδροξυλιωμένες ενώσεις, καθώς επίσης και στο N-γλυκουρονίδιο της καρβαμαζεπίνης το οποίο παράγεται από το UGT2B7.

Αποβολή:

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της αναλλοίωτης καρβαμαζεπίνης είναι 36 ώρες περίπου

μετά από μία εφάπαξ δόση από το στόμα, ενώ μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση είναι μόνο 16 - 24 ώρες (αυτοεπαγωγή του ηπατικού συστήματος της μονο-οξυγονάσης) και εξαρτάται από τη διάρκεια της αγωγής. Σε ασθενείς που κάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φάρμακα, που προκαλούν επαγωγή των ηπατικών ενζύμων (όπως φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη), οι χρόνοι ημιζωής κατέρχονται κατά μέσο όρο σε 9 - 10 ώρες.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του μεταβολίτου 10,11- εποξειδίου στο πλάσμα είναι περίπου 6 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις από το στόμα του ίδιου του εποξειδίου.

Μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 400 mg καρβαμαζεπίνης από το στόμα, το 72% απεκκρίνεται από τα ούρα και το 28% από τα κόπρανα. Στα ούρα το 2% περίπου της δόσης απεκκρίνεται σαν αναλλοίωτο φάρμακο και το 1% περίπου σαν ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης το 10,11-εποξείδιο.

β. Χαρακτηριστικά σε ασθενείς :

Παιδιά

Λόγω της αυξημένης αποβολής καρβαμαζεπίνης, τα παιδιά μπορεί να χρειασθούν υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης (σε mg/kg) από ό,τι οι ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής της καρβαμαζεπίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με νέους ενήλικες

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη φαρμακοκινητική της καρβαμαζεπίνης σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ζώα (ποντικούς, αρουραίους, κουνέλια) η από το στόμα χορήγηση της καρβαμαζεπίνης κατά την οργανογένεση οδήγησε σε αυξημένη θνητότητα του εμβρύου σε ημερήσιες δόσεις, που προκάλεσαν τοξικότητα της μητέρας (πάνω από 200 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα, δηλαδή 10 - 20 φορές ανώτερη της συνηθισμένης δόσης στον άνθρωπο). Στον αρουραίο υπήρξε επίσης κάποια ένδειξη αποβολής με 300 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα. Εμβρυα αρουραίων στο τελευταίο στάδιο της κύησης κοντά στον τοκετό εμφάνισαν καθυστέρηση στην ανάπτυξη και πάλι σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα.

Δεν υπήρξε μαρτυρία τερατογόνου δράσης στα 3 είδη ζώων, που εξετάστηκαν, αλλά σε μία μελέτη, που χρησιμοποιήθηκαν ποντικοί, η καρβαμαζεπίνη (40 - 240 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα από το στόμα) προκάλεσε διαμαρτίες (κυρίως διατάση των εγκεφαλικών κοιλιών) στο 4.7% των εκτεθέντων στο φάρμακο εμβρύων σε σύγκριση με το 1.3% των μαρτύρων.

Σε αρουραίους, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με καρβαμαζεπίνη για 2 χρόνια, βρέθηκε ότι αυξήθηκε η συχνότητα ηπατικών όγκων. Η σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων, σχετικά με τη χρήση καρβαμαζεπίνης στον άνθρωπο, είναι προς το παρόν άγνωστη. Μελέτες μεταλλαξιογένεσης σε βακτηρίδια και θηλαστικά απέφεραν αρνητικά αποτελέσματα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :

6.1. Κατάλογος εκδόχων :

Δισκία: Silicon dioxide colloidal (Aerosil 200), Cellulose micro ystalline, Magnesium Stearate, Carmellose sodium.

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης: Silicon dioxide colloidal (Aerosil 200), Aquacoat ECD solid (Solid residue of aqueous polymeric dispersion of ethylcellulose), Avicel PH 102, Eudragit ED solid (Copolymer based on polyacrylic / methacrylic esters) Eudragit E 30D, Magnesium Stearate, Carmellose sodium, Talc.

Coating: Hypromellose, Cremophor RH 40 (Glyceryl polyoxyethylene glycol

Stearate), Iron oxide red E 172, Iron oxide yellow E 172, Talc, Titanium dioxide E 171.

Σιρόπι: Avicel RC 581 Caramel arôme 52929 A, Methylparaben E 218, Hydroxyethyl cellulose 300 MPas, Propylene glycol, Macrogol 400 stearate, Propylparaben E 216, Saccharin Sodium, Sorbic acid, Sorbitol solution, water deionised.

Υπόθετα : Hypromellose, Suppository mass 15 (hard fat)

6.2. Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή.

6.3. Διάρκεια ζωής

Δισκία : 3 χρόνια

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης : 3 χρόνια

Σιρόπι : 3 χρόνια

Υπόθετα : 3 χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:

Δισκία : Φυλάσσονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος <25° C, με προφύλαξη από την υγρασία.

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης : Φυλάσσονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος <25° C, με προφύλαξη από την υγρασία.

Σιρόπι : Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30° C με προφύλαξη από το φως και την θερμότητα, μετά δε την αποσυσκευασία πρέπει να λαμβάνονται αυξημένες προφυλάξεις.

Υπόθετα : Φυλάσσονται σε θερμοκρασία <30° C, με προστασία από τη ζέστη.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη :

Δισκία : PVC, PVC/PCTFE ή PVC/PE/PVDC blisters

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης : PVC/PE//PVDC blisters

Σιρόπι : γυάλινα φιαλίδια, χρώματος σκούρου καφε-κίτρινου

Υπόθετα : σφραγισμένα σε φύλλα αργιλίου με επίστρωση από πολυαιθυλένιο

Συσκευασίες:

Δισκία : blisters (5 x 10)

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης 200 mg : blisters (5 x 10)

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης 400 mg : blisters (3 x 10)

Σιρόπι : fl. x 250 ml

Υπόθετα 125 και 250mg : bt x 5 υπόθετα

6.6. Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού :

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

Πληροφορίες για τους Επαγγελματίες της Υγείας

Εάν πρέπει να γίνει έλεγχος για την παρουσία του αλληλόμορφου HLA-B*1502 συνιστάται απεικόνιση γονότυπου HLA-B*1502 υψηλής ανάλυσης. Ο έλεγχος είναι θετικός αν ένα οποιαδήποτε από τα δύο αλληλόμορφα του HLA-B*1502 ανιχνευθεί

και αρνητικός αν δεν ανιχνευτεί κανένα από τα δύο αλληλόμορφα του HLA-B*1502.

6.7. Κάτοχος Αδείας κυκλοφορίας :

Novartis (Hellas) A.E.B.E
12ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας Νο. 1
144 10 Μεταμόρφωση

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 26-6-2009