

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TERİL® CR 400 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Karbamazepin400 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....85 mg

Sodyum nişasta glikolat..... 12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım sağlayan, bölünebilir tablet.

Beyaz, beyazımsı kapsül şeklinde iki tarafı çentikli bir tarafı "T12" yazılı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Epilepsi

Sekonder jeneralizasyon ile veya sekonder jeneralizasyon olmaksızın kompleks veya basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı ile veya bilinç kaybı olmaksızın).

Jeneralize tonik-klonik nöbetler, nöbetlerin karma şekilleri.

TERİL hem monoterapi hem de kombine tedavi için uygundur.

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

- Akut mani ve bipolar afektif bozuklukları önlemek ve nüks etmesini azaltmak için idame tedavisi.
- Alkolü bırakma (alkol yoksunluk) sendromu.
- İdiyopatik trigeminal nevralji ve multipl skleroza bağlı (tipik veya atipik) trigeminal nevralji. İdiyopatik glossofaringeal nevralji.
- Ağrılı diyabetik nöropati.
- Santral Diabetes insipidus. Nörohormonal kökenli poliüri ve polidipsi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

TERİL CR tabletler bütün veya reçetede belirtilmiş ise yarım tablet olarak az miktar su ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Etkin maddenin TERİL CR tabletlerden yavaş, kontrollü salım sağlaması sonucu doz aralığı günde 2 defa olacak şekilde tasarlanmıştır.

Normal tablettten, CR tablet uygulamasına geçildiğinde, klinik çalışmalar bazı hastalarda CR tablet dozunun artırılması gerekebileceğini göstermiştir.

Epilepsi:

Mümkünse, TERİL monoterapi şeklinde uygulanmalıdır.

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

Karbamazepin dozu yeterli nöbet kontrolü sağlamak üzere hastanın ihtiyaçları doğrultusunda bireysel ayarlanmalıdır. Plazma düzeylerinin tayini, optimum dozun belirlenmesine yardımcı olabilir. Epilepsi tedavisinde, karbamazepin dozu genellikle yaklaşık 4-12 mikrogram/ml (17-50 mikromol/ml) toplam plazma karbamazepin konsantrasyonu gerektirir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antiepileptik tedavi gören hastaya TERİL uygulanacağı zaman, bu işlem diğer antiepileptik ilaçla tedavi devam ederken, kademeli olarak yapılmalı veya gerekirse bir önceki ilacın dozu ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Genel hedef popülasyon/Erişkinler:

Tedaviye günde 1-2 kez 100-200 mg ile başlanır. Daha sonra doz optimum cevap alınıncaya kadar yavaş yavaş arttırılmalıdır (genellikle günde 2-3 kez 400 mg). Bazı hastalarda günde 1600 mg veya 2000 mg uygun olabilir.

Trigeminal nevralji:

Günlük 200-400 mg başlangıç dozu, ağrı kayboluncaya kadar azar azar arttırılmalı (genellikle günde 3-4 kez 200 mg), sonra doz mümkün olan en düşük idame dozuna ulaşıncaya kadar, kademeli olarak azaltılmalıdır. Maksimum önerilen doz 1200 mg/gündür. ağrı hafiflemesi sağlandığında, tedavinin bir diğer atak meydana gelene kadar kademeli olarak bırakılması denenmelidir.

İlaç etkileşimleri ve farklı antiepileptik farmakokinetiği nedeniyle TERİL dozajı yaşlı hastalarda dikkatle seçilmelidir.

Alkolü bırakma (alkol yoksunluk) sendromu:

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

Santral Diabetes insipidus:

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

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

Ağrılı diyabetik nöropati:

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

Akut mani ve bipolar afektif bozuklukların idame tedavisi:

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

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bozulmuş hepatik veya renal fonksiyona sahip hastalarda karbamazepin farmakokinetiğine ilişkin veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

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

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

0 – 1 yaş : 100 - 200 mg / gün

1 – 5 yaş : 200 - 400 mg / gün

6 – 10 yaş : 400-600 mg/gün

11 – 15 yaş : 600-1000 mg/gün

15 yaş ve üzeri: 800-1200 mg/gün (Erişkin dozu)

Maksimum önerilen doz

6 yaşa kadar: 35mg/kg/gün

6-15 yaş arası: 1000mg/kg/gün

15 yaş ve üzeri: 1200 mg/gün

Bu miktarlar günde birkaç doza bölünerek verilir.

Geriyatrik popülasyon:

İlaç etkileşimleri ve değişik antiepileptik ilaç farmakokinetiklerine bağlı olarak yaşlı hastalarda uygulanacak TERİL dozu dikkatle belirlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Karbamazepine veya yapısal olarak benzerlik gösteren ilaçlara (örn. trisiklik antidepresanlar) veya formülasyonda bulunan diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılık
- Atrioventriküler bloğu olan hastalar
- Geçmişte kemik iliği depresyonu olan hastalar
- Geçmişte hepatik porfirisi olan hastalar (örn. Akut intermitan porfirio, variegate porfirisi, cutanea tarda porfirisi)
- TERİL'in MAO (Monoamin Oksidaz) inhibitörleri ile kombine kullanımı tavsiye edilmez. (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hematolojik etkiler:

TERİL kullanımı ile ilişkili olarak aplastik anemi ve agranülositoz bildirilmiştir, ancak bu hastalıkların görülme sıklığının çok düşük olması nedeniyle, TERİL® CR için anlamlı risk tahminleri yapmak güçtür. Tedavi edilmemiş toplumda risk oranı agranülositoz için yılda yaklaşık olarak milyonda 4.7 kişi, aplastik anemi için yılda milyonda 2 kişi olarak tahmin edilmektedir.

Bazen TERİL kullanımı ile ilişkili olarak, trombosit veya lökosit sayısında geçici veya kalıcı bir azalma oluşur. Bununla birlikte, vakaların çoğunda bu etkilerin geçici oldukları kanıtlanmıştır ve aplastik anemi veya agranülositoz başlangıcının belirtileri oldukları düşünülmemektedir. Bununla beraber, tedaviye başlamadan önce temel alınmak üzere trombositler, muhtemelen retikülositler ve serum demiri dahil, tam kan sayımı yapılmalıdır ve buna periyodik olarak devam edilmelidir.

Eğer tedavi sırasında kesinlikle düşük veya azalmış lökosit veya trombosit sayısı gözlenirse,

hasta ve kan sayımı yakından takip edilmelidir. Eğer önemli bir kemik iliği depresyonu belirtisi görülürse TERİL kesilmelidir.

Hastalara ateş, boğaz ağrısı, kızarıklık, ağız ülserleri, kolay çürük oluşumu, peteşi veya hemorajik purpura gibi muhtemel hematolojik bir problemin erken toksik belirti ve semptomları ve dermatolojik veya hepatik reaksiyonların semptomları bildirilmeli ve bu belirtiler görülürse derhal doktora başvurmaları öğütlenmelidir.

Ciddi dermatolojik etkiler:

TERİL kullanımı ile çok seyrek olarak, toksik epidermal nekrolizis (TEN; Lyell sendromu olarak da bilinir) ve Steven-Johnson sendromu (SJS) da dahil olmak üzere ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Ciddi dermatolojik reaksiyonlar yaşamı tehdit edici nitelikte olabileceği ve ölümlle sonuçlanabileceği için, bunların görüldüğü hastaların hastaneye yatırılmaları gerekebilir. SJS/TEN vakalarının çoğu TERİL tedavisinin ilk birkaç ayında ortaya çıkmaktadır. Bu reaksiyonların başlıca beyaz ırk mensubu popülasyonlara sahip ülkelerde 10 000 yeni kullanıcıdan 1 ila 6'sında meydana geldiği hesaplanmıştır.

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

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

HLA-A*3101 ile İlişki:

İnsan lökosit antijeni (HLA)-A* 3101 SJS, TEN, DRESS, AGEP ve makulopapöler döküntü gibi kutanöz advers ilaç reaksiyonlarının gelişiminde bir risk faktörü olabilir. Japon ve Kuzey Avrupa popülasyonlarında yürütölen retrospektif genom düzeyinde çalışmalar bu hastalarda karbamazepin kullanımıyla ilişkili şiddetli deri reaksiyonları (SJS, TEN, DRESS, AGEP ve makulopapöler döküntü) ile HLA-A*3101 allelinin varlığı arasında ilişki olduğunu bildirmiştir.

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

Burada listelenen alel sıklıkları, söz konusu aleli taşıyan belirli popülasyonda kromozom yüzdesini yansıtmakta olup, bu iki kromozomdan en azından birinde alelin bir kopyasını taşıyan hastaların yüzdesinin ("taşıyıcı sıklığı"), alel sıklığının yaklaşık iki katı daha yüksek olduğu anlamına gelir. Bu nedenle risk altında olabilecek hasta yüzdesi, alel sıklığının yaklaşık iki katıdır.

TERİL ile tedaviye başlanmadan önce HLA-A*3101 allelinin varlığının saptanması için yapılan testlerin genetik olarak risk altındaki popülasyonlardan (örneğin Japon ve Beyaz ırk popülasyonlarından, Kuzey ve Güney Amerika yerlilerinden gelen kişilerden, Hispanik

popülasyonlardan, Güney Hindistanlı kişilerden, Arap kökenli kişilerden) gelen hastalarda yapılması düşünülmelidir. HLA-A*3101 pozitif hastalarda, faydalar belirgin biçimde risklere ağır basmadığı sürece, TERİL tedavisinden kaçınılmalıdır. SJS/TEN, AGEP, DRESS ve makulopapüler döküntü riski, HLA-A*3101 durumundan bağımsız olarak, büyük ölçüde tedavinin ilk birkaç ayı ile sınırlı olduğu için mevcut TERİL kullanıcılarında genel olarak tarama tavsiye edilmemektedir.

HLA-B*1502 ile ilişki:

Karbamazepin ile ilişkili SJS/TEN deri reaksiyonlarıyla İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B*1502 aleli arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Beyaz ırkta, Afrikalılarda, Amerika yerlilerinde ve örneklenen Hispanik popülasyonlarda ihmal edilebilir düzeyde olan HLA-B*1502 alelinin prevalansı, bazı Asya ülkelerinde (örn; Tayvan, Malezya ve Filipinler) yüksektir. Soyuları açısından genetik risk altında olan bu popülasyona ait hastalarda TERİL tedavisine başlanmadan önce bu alelin var olup olmadığının tespiti için test yapılması düşünülmelidir. HLA-B*1052 aleli pozitif bulunan hastalarda da yararlar risklere göre kesin ağır basmadığı takdirde TERİL kullanımından kaçınılmalıdır.

HLA-B*1502 alleli taşıyan gönüllülerin belirlenerek bu gönüllülerde karbamazepin tedavisinden kaçınılmasının karbamazepinin neden olduğu SJS/TEN insidansını azalttığı görülmüştür.

Genetik taramanın sınırlanması:

Genetik tarama sonuçları hiçbir zaman uygun klinik vijilansın ve hasta kontrolünün yerine kullanılmamalıdır. HLA-B*1502 pozitif olan ve TERİL ile tedavi edilen birçok Asyalı hastada SJS/TEN gelişmemekte, HLA-B*1502 negatif olan herhangi bir etnik kökene mensup hastalarda yine de SJS/TEN gelişebilmektedir. Benzer şekilde, HLA-A*3101 pozitif olan ve TERİL ile tedavi edilen birçok hasta SJS, TEN, DRESS, AGEP veya makulopapüler döküntü geliştirmeyecektir ve herhangi bir etnik kökenden HLA-A*3101 negatif hastalar yine de şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar geliştirebilir. Diğer olası faktörlerin bu şiddetli kutanöz advers reaksiyonların (örneğin AED dozu, tedaviye uyum, eşlik eden ilaçlar, komorbiditeler ve dermatolojik takip düzeyi) gelişimindeki ve SJS/TEN kaynaklı morbiditedeki rolü araştırılmamıştır.

HLA-B*1502 allelinin varlığını saptamak için bir test yapılması gerekiyorsa, yüksek çözünürlüklü “HLA-B*1502 genotipleme” tavsiye edilir. Bir veya iki HLA-B*1502 allelinin saptanması halinde test sonucu pozitif, herhangi bir HLA-B*1502 allelinin saptanmaması durumunda test sonucu negatiftir. Benzer şekilde, HLA-A*3101 allelinin varlığını saptamak için test yapılması gerekiyorsa, “yüksek çözünürlüklü HLA-A*3101 genotipleme” tavsiye edilir. Bir veya iki HLA-A*3101 allelinin saptanması halinde test sonucu pozitif, herhangi bir HLA-A*3101 allelinin saptanmaması durumunda test sonucu negatiftir.

Diğer dermatolojik reaksiyonlar:

İzole maküler veya makulopapular ekzantem gibi hafif deri reaksiyonları da görülebilir ve bunlar çoğunlukla geçici ve tehlikesizdir; devam eden tedavi esnasında veya dozun azaltılmasını izleyen birkaç gün veya birkaç hafta içinde kaybolurlar. Bununla birlikte, daha ciddi deri reaksiyonlarının erken belirtilerinin hafif ve geçici reaksiyonlardan ayırt edilmesi güç olabileceğinden, hasta yakın gözetim altında tutulmalı ve kullanıma devam

edildiğinde reaksiyon kötüleştiği takdirde ilacın derhal kesilmesi düşünülmelidir.

HLA-A*3101 allelinin karbamazepinden kaynaklanan daha az şiddetli advers kutanöz reaksiyonlarla ilişkili olduğu ve karbamazepine bağlı antikonvülzan aşırı duyarlılık sendromu veya ciddi olmayan döküntü (makulopapüler erüpsiyon) gibi reaksiyonları öngörebileceği belirlenmiştir. Bununla birlikte, HLA-B*1502 allelinin bu belirtilen reaksiyonları öngördüğü saptanmamıştır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu:

TERİL, ateş, döküntü, lenfadenopati, iç organ tutulumuyla birlikte eozinofilinin eşlik ettiği ilaç döküntüsü (DRESS) dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Diğer organlar da (örn. akciğer, böbrek, pankreas, miyokardiyum, kolon) etkilenebilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

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

Karbamazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren hastalara, bu hastaların yaklaşık %25 ila 30'unun okskarbazepin ile aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayabildiği bilgisi verilmelidir.

Karbamazepin ve fenitoin arasında çapraz-hipersensitivite meydana gelebilir.

Genelde, eğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar oluşursa, derhal TERİL kesilmelidir.

Nöbetler:

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

Karaciğer fonksiyonu:

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

Böbrek fonksiyonu:

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

Hiponatremi:

Karbamazepin ile hiponatremi meydana geldiği bilinmektedir. Önceden düşük sodyum ile ilişkili renal bozukluğu olan hastalarda veya eşzamanlı olarak sodyum düşürücü tıbbi ürünler ile tedavi edilen hastalarda (örn. diüretikler, uygun olmayan AHD sekresyonu ile ilişkili tıbbi ürünler), serum sodyum düzeyleri karbamazepin tedavisi başlatılmadan önce ölçülmelidir. Ardından, serum sodyum düzeyleri yaklaşık iki hafta sonra ve tedavinin ilk üç ayında ayda bir kez veya klinik ihtiyaca göre ölçülmelidir. Bu risk faktörleri özellikle yaşlı hastalar için geçerli

olabilir. Hiponatremi gözlenirse, klinik açıdan endike olduğunda su kısıtlaması önemli bir telafi edici önlemdir.

Hipotiroidizm:

Karbamazepin, hipotiroidizm görülen hastalarda tiroid replasman tedavisi dozunda bir artış gerektiren enzim indüksiyonu ile tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu nedenle tiroid replasman tedavisinin dozajını ayarlamak üzere tiroid fonksiyonu takibi önerilmektedir.

Antikolinergik etkiler:

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

Psikiyatrik etkiler:

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

İntihar düşüncesi ve davranışı:

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

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

Endokrinolojik etkiler:

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda TERİL alındığında kanama görüldüğü bildirilmiştir. Oral kontraseptiflerin güvenilirliği TERİL'den olumsuz etkilenebilir ve doğurganlık yaşındaki kadınlara TERİL alırken doğum kontrolünün alternatif şekillerini kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Plazma Seviyelerinin Kontrol Edilmesi

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

Doz azaltılması ve ilacın bırakılması:

TERİL'in birdenbire kesilmesi nöbetleri artırabileceğinden, karbamazepin 6 aylık bir periyotta kademeli olarak kesilmelidir. Eğer TERİL tedavisinin birdenbire kesilmesi zorunlu ise, yeni antiepileptik bileşiklere geçiş uygun bir ilaç (örneğin i.v. veya rektal diazepam veya i.v.

fenitoin) kullanımını altında iken yapılmalıdır.

Etkileşimler:

CYP3A4 inhibitörleri veya epoksit hidrolaz inhibitörlerinin karbamazepin ile eşzamanlı olarak uygulanması advers reaksiyonları indükleyebilir (karbamazepin veya karbamazepin-10,11 epoksit plazma düzeylerinde artış). TERİL düzeyi uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri izlenmelidir.

CYP3A4 indükleyicilerinin karbamazepin ile eşzamanlı olarak uygulanması karbamazepin plazma konsantrasyonlarını ve terapötik etkisini azaltırken, CYP3A4 indükleyicisinin bırakılması karbamazepin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. TERİL dozajının ayarlanması gerekebilir.

Karbamazepin, CYP3A4 ve karaciğerdeki diğer faz I ve faz II enzim sistemlerin için potent bir indükleyici olduğundan, başlıca CYP3A4 ile metabolize edilen eşzamanlı ilaçların plazma konsantrasyonlarını metabolizmalarını indükleyerek azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar TERİL'in hormonal kontraseptiflerle eşzamanlı kullanımının bu tip bir kontraseptifi etkisiz hale getirebileceği konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.6. gebelik ve laktasyon). TERİL kullanılırken alternatif hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir; esasında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), aktif metabolit karbamazepin-10-11 epoksitin oluşumunu katalizleyen asıl enzimdir. CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanımı karbamazepin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olarak advers reaksiyonları indükleyebilir. CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte kullanımı karbamazepin metabolizma hızını artırabilir ve karbamazepin serum düzeylerinde ve terapötik etkide potansiyel bir azalmaya yol açabilir. Benzer olarak, CYP3A4 indükleyicisinin bırakılması karbamazepinin metabolizma hızını azaltabilir ve sonuçta karbamazepinin plazma düzeyleri artabilir.

Karbamazepin CYP3A4 ve karaciğerdeki diğer faz I ve faz II enzim sistemlerinin güçlü bir indükleyicisidir ve bu nedenle başta metabolizmalarının indüksiyonu yoluyla CYP3A4 ile metabolize olanlar olmak üzere eşzamanlı uygulanan ilaçların plazma konsantrasyonlarını düşürebilirler.

İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz, karbamazepin-10,11 epoksitten 10,11-transdiol türevinin oluşumundan sorumlu enzim olarak tanımlanmıştır. İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz

inhibitörlerinin birlikte uygulanması, karbamazepin-10,11 epoksit plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir.

Kontrendikasyonla sonuçlanan etkileşimler

TERİL'in monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) birlikte kullanılması önerilmez; TERİL uygulamasından önce en az 2 hafta önce ya da klinik durum izin verirse daha da uzun bir süre önce MAOI'ler bırakılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Karbamazepin plazma düzeylerini yükselten bileşikler:

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

Analjezik, antiinflamatuvar ilaçlar: destropoksifen, ibuprofen

Androjenler: danazol

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

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

Antiepileptikler: stiripentol, vigabatrin

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

Vorikonazol veya itrakonazol ile tedavi edilen hastalarda alternatif antikonvülzanlar önerilebilir.

Antihistaminikler: terfenadin, loratadin

Antipsikotikler: olanzapin

Antitüberküloz ilaçlar: izoniyazid

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

Karbonik anhidraz inhibitörleri: asetazolamid

Kardiyovasküler ilaçlar: verapamil, diltiazem

Gastrointestinal ilaçlar: olasılıkla simetidin, omeprazol

Kas gevşeticiler: oksibutinin, dantrolen

Trombosit agregasyon inhibitörleri: tiklopidin

Diğer etkileşimler: greyfurt suyu, nikotinamid (yetişkinlerde yalnız yüksek dozlarda)

Aktif metabolit karbamazepin-10,11-epoksit plazma düzeylerini yükselten bileşikler:

Plazmada yükselen karbamazepin-10,11-epoksit düzeyleri advers reaksiyonlara (örneğin baş dönmesi, sersemlik, ataksi, diplopi) neden olabildiğinden, aşağıda tanımlanan maddelerle eş zamanlı olarak kullanıldığı takdirde TERİL dozajı uygun şekilde ayarlanmalı ve/veya plazma düzeyleri takip edilmelidir:

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

Karbamazepin plazma düzeylerini azaltan bileşikler:

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

Antiepileptikler: Fenobarbital, fenitoin (fenitoin intoksikasyonu ve subterapötik karbamazepin konsantrasyonlarından kaçınmak üzere, tedaviye karbamazepin ilave edilmeden önce plazma fenitoin konsantrasyonunun 13 mikrogram/ml'ye ayarlanması önerilmektedir) ve fosfenitoin, primidon, metsüksimid, fensüksimid, felbamat, okskarbazepin, ayrıca çelişkili bilgilere rağmen muhtemelen klonazepam,

Antineoplastikler: sisplatin veya doksorubisin

Antitüberküloz ilaçlar: rifampisin

Bronkodilatörler veya antiastmatik ilaçlar: teofilin, aminofilin

Dermatolojik ilaçlar: izotretinoinin

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

TERİL'in birlikte kullanılan bileşiklerin plazma düzeyleri üzerine etkisi:

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

Analjezik, antiinflamatuvar ilaçlar: buprenorfin, metadon, parasetamol (uzun süreli karbamazepin ve parasetamol (asetaminofen) uygulaması hepatotoksisite ile ilişkilendirilebilir), fenazon (antipirin), tramadol

Antibiyotikler: doksisiklin, rifabutin

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

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

Antiemetik: aprepitant

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

Fenitoin intoksikasyonu ve subterapötik karbamazepin konsantrasyonlarından kaçınmak üzere, tedaviye karbamazepin ilave edilmeden önce plazma fenitoin konsantrasyonunun 13 mikrogram/ml'ye ayarlanması önerilmektedir.

Nadiren de plazma mefenitoin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir.

Antifungaller: itrakonazol, vorikanazol. Vorikonazol veya itrakonazol ile tedavi edilen hastalarda alternatif antikonvülzanlar önerilebilir.

Antihelmintikler: prazikuantel, albendazol

Antineoplastikler: imatinib, siklofosfamid, lapatinib, temsirolimus

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

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

Anksiyolitikler: alprazolam, midazolam

Bronkodilatörler veya antiastmatik ilaçlar: teofilin

Kontraseptifler: hormonal kontraseptifler (alternatif kontraseptif metotlar düşünülmelidir)

Kardiyovasküler ilaçlar: kalsiyum kanal blokörleri (dihidropiridin grubu) (örn. felodipin), -digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, serivastatin, ivabradin

Kortikosteroidler: kortikosteroidler (prednisolon, deksametazon gibi)

Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar: tadalafil

İmmünoşüpresanlar: siklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus

Tiroid ajanları: levotiroksin

Diğer ilaç etkileşimleri: östrojen ve/veya progesteron içeren ürünler

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

Eş zamanlı karbamazepin ve levetirasetam kullanımının karbamazepin ile indüklenen toksisiteyi artırdığı bildirilmiştir.

Karbamazepinin izoniyazid ile birlikte kullanımı sonucu izoniyazide bağlı hepatotoksisitede artış bildirilmiştir.

Karbamazepin ile lityum veya metoklopramidin ve karbamazepin ile nöroleptiklerin (haloperidol, tioridazin) birlikte kullanımı, (son kombinasyonda terapötik plazma düzeylerinde bile), nörolojik yan etkilerde artışa neden olabilir.

TERİL'in bazı diüretiklerle (hidroklorotiyazid, furosemid) birlikte kullanımı semptomatik hiponatremiye neden olabilir.

Karbamazepin depolarizasyonsuz blok yapan kas gevşeticilerinin (pankuronyum gibi) etkilerini antagonize edebilir. Bu kas gevşeticilerin dozunun yükseltilmesi gerekebilir ve hastaların beklenenden daha kısa sürede nöromüsküler blokaj etkisinden uzaklaşabilmeleri için yakından izlenmeleri gerekir.

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

Serolojik test ile etkileşim

Karbamazepin etkileşim nedeniyle HPLC analizinde hatalı pozitif perfenazin konsantrasyonları ile sonuçlanabilir.

Karbamazepin ve 10,11-epoksit metaboliti floresans polarize immünoanaliz yönteminde hatalı pozitif trisiklik antidepresan konsantrasyonu ile sonuçlanabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Karbamazepinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. TERİL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

Enzim indüksiyonu nedeniyle, TERİL östrojen ve/veya progesteron içeren oral kontraseptif ilaçların terapötik olarak etkisinin olmaması ile sonuçlanabilir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara TERİL ile tedavi sırasında alternatif kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Epileptik annelerin bebeklerinde, malformasyonlar dahil, gelişim bozukluklarının ortaya çıkması ihtimali daha yüksektir. Karbamazepin monoterapisi ile yapılan kontrollü çalışmalarda, kesin bir sonuca ulaştıracak herhangi bir bulgu bulunamamıştır. Karbamazepin kullanımı ile ilişkili, spina bifida dahil, gelişim bozuklukları, malformasyonlar ve diğer konjenital anomaliler (örn. kraniyofasiyal kusurlar, kardiyovasküler malformasyonlar, hipospadias ve muhtelif vücut sistemini içeren anomaliler) çok ender olarak bildirilmiştir. Kuzey Amerika gebelik kayıt çalışmasının verelerine göre, cerrahi, medikal ve kozmetik öneme sahip yapısal anomali olarak tanımlanan, doğumdan sonraki 12 hafta içinde tanısı konulmuş majör konjenital malformasyonların oranı ilk trimesterde karbamazepin monoterapisine maruz kalan anneler arasında 53.0 (%95 GA %2.1-4.2) ve anti epileptik ilaç kullanmayan gebe kadınlar arasında %1.1 (%95 GA %0.35-2.5; nispi risk 2.7 %95 GA 1.1-7.0).

Bu bilgiler göz önüne alınmalıdır:

- Epileptik hamilelerin özel bir dikkatle tedavi edilmeleri gerekir.
- TERİL kullanmakta olan bir kadın hamile kaldığında veya hamile kalmayı planlıyorsa veya hamile bir kadında TERİL® CR tedavisinin başlatılmasını gerektiren bir durum ortaya çıktığında, özellikle hamileliğin ilk 3 ayı içerisinde yarar/zarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.
- TERİL doğurganlık çağındaki kadınlarda mümkünse monoterapi şeklinde uygulanmalıdır. Çünkü antiepileptik ilaçlarla kombine tedavi gören hamilelerin bebeklerinde konjenital malformasyon (anomali) görülme sıklığı, monoterapi gören hamilelere göre daha fazladır. Politerapi olarak karbamazepine maruziyeti takiben malformasyon riski kullanılan spesifik ilaçlara göre değişiklik gösterebilir ve valproatı da içeren politerapi kombinasyonlarında daha yüksek olabilir.
- Etkili en düşük doz verilmelidir ve plazma düzeylerinin izlenmesi önerilir. Plazma konsantrasyonu nöbet kontrolünün korunması şartıyla 4-12 mikrogram/ml'lik terapötik aralığın alt sınırında tutulabilir. Karbamazepin ile malformasyon riskinin doza bağımlı olabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur; yani günde <400 mg'lık bir dozla malformasyon oranları daha yüksek karbamazepin dozları ile olandan daha düşüktür.
- Hastalara yüksek malformasyon riski öğretilmeli ve doğum önce tarama imkanı tanınmalıdır.
- Hamilelik boyunca etkili antiepileptik tedavi kesilmemelidir, şiddetli hastalıkta anne ve fetus birlikte zarar görebilir.

İzleme ve Önleme:

Hamilelerde folik asit eksikliği olduğu bilinmektedir. Antiepileptik ilaçların folik asit eksikliğini şiddetlendirdikleri bildirilmiştir. Bu eksiklik tedavi edilen epileptik kadınların bebeklerinde doğum kusurlarının artmasına katkıda bulunabilir. Bu yüzden hamilelikten önce ve hamilelik sırasında folik asit takviyesi tavsiye edilir.

Yenidoğanda:

Bebekteki kanama bozukluklarını önlemek için, gebeliğin son haftalarında anneye ve ayrıca yenidoğana K1 vitamininin verilmesi de önerilmektedir.

Maternal TERİL ve eşzamanlı diğer antikonvülzan ilaç kullanımıyla az sayıda neonatal nöbet ve/veya solunum depresyonu vakası olmuştur. Ayrıca maternal TERİL kullanımıyla ilgili olarak az sayıda neonatal kusma, diyare ve/veya beslenmede azalma vakası bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar bir neonatal çekilme sendromunu yansıtabilir.

Laktasyon dönemi

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

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

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

Antenatal dönemde veya emzirme sırasında karbamazepine maruz kalmış neonatlarda birkaç koestatik hepatit vakası bildirilmiştir. Bu nedenle karbamazepin ile tedavi edilen annelerin emzirdiği bebekler advers hepatobiliyer etkiler açısından dikkatle takip edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TERİL ile özellikle tedavinin başlangıcında veya doz ayarlaması ile bağlantılı olarak bildirilmiş baş dönmesi, sersemlik, ataksi, diplopi, bozulmuş uyum ve bulanık görüşü içeren advers reaksiyonlar ve nöbetlerle sonuçlanan bir tıbbi rahatsızlık nedeniyle hastanın reaksiyon gösterme yeteneği bozulabilir. Bu nedenle hastalar araç sürerken veya makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar

4.8. İstenmeyen etkiler

Özellikle TERİL ile tedaviye başlandığında veya başlangıç dozu çok yüksekse veya yaşlı hastaların tedavisinde özel tipte, örneğin santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler (uyuşukluk, baş ağrısı, ataksi, sersemlik, halsizlik, çift görme); gastrointestinal sistem bozuklukları (bulantı, kusma), ve alerjik deri reaksiyonları gibi istenmeyen etkiler çok yaygın veya yaygın biçimde görülür.

Doz ile ilişkili istenmeyen etkiler genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden veya dozun geçici bir süre azaltılmasından sonra ortadan kalkar. Santral sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkiler nispeten yüksek doza veya plazma düzeylerindeki düzensizliğe bağlı olarak meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda plazma düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Advers reaksiyonlar, görülme sıklığı başlıklarının altında, en sık görülen ilk sırada yer almak üzere ve şu sıklık tanımlamalarına göre aşağıda gösterilmektedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) çok seyrek ($< 1/10.000$), izole raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Trombositopeni, eozinofili

Seyrek: Lökositoz, lenfadenopati

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni, alyuvar aplazisi, anemi, megaloblastik anemi, retikülositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Ateş, deri döküntüleri, vaskülit, lenfadenopati, psödolenfoma, artralji, lökopeni, eozinofili, hepatosplenomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve safra kanalının kaybolması sendromu (intrahepatik safra yollarının yıkımı ve kaybolması) gibi çeşitli kombinasyonlar şeklinde görülen, birçok organı tutan, gecikmiş aşırı duyarlılık. Diğer organlar (örn. akciğer, böbrekler, miyokard ve kolon gibi) da etkilenebilir.

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, hipogamaglobulinemi

Endokrin hastalıkları

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

Çok seyrek: Jinekomasti, galaktore

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Folat eksikliği, iştah azalması

Çok seyrek: akut porfiri (akut intermitan porfiri ve variegata porfiri), akut olmayan porfiri (porfiria cutanea tarda)

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar (görsel ya da işitsel), depresyon, huzursuzluk, agresif davranışlar, ajitasyon, konfüzyon durumu

Çok seyrek: Psikoz aktivasyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik, ataksi, somnolans

Yaygın: Baş ağrısı, çift görme

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

Seyrek: Diskinezi, göz hareketi bozuklukları, konuşma bozuklukları (disartri veya telaffuz bozukluğu gibi), koreoatetoz, periferik nöropati, pareteziler ve parezi

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom, miyoklonus ve periferik eozinofili ile aseptik menenjit, disguzi (tat alma bozukluğu)

Göz hastalıkları

Yaygın: Akomodasyon bozuklukları (bulanık görme gibi)

Çok seyrek: Lenste opaklaşmalar, konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak ileti bozuklukları

Çok seyrek: Bradikardi, aritmiler, senkopla birlikte atriyoventriküler blok, konjestif kardiyak yetmezlik, şiddetlenmiş koroner arter hastalığı

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon veya hipotansiyon

Çok seyrek: Dolaşım kollapsı, embolizm (örn. pulmoner emboli), tromboflebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon

Seyrek: Karın ağrısı

Çok seyrek: Glossit, stomatit, pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Çok seyrek: Granülomatöz hepatit, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alerjik dermatit, şiddetli olabilen ürtiker

Yaygın olmayan: Eksfoliyatif dermatit Seyrek: Sistemik

lupus eritematozus, kaşıntı

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonları, multiform ve nodüler eritem, pigmentasyon bozuklukları, purpura, akne, hiperhidroz, kılınma

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kaslarda zayıflık

Çok seyrek: Artralji, miyalji, kas spazmı, osteomalazi/osteoporoza neden olan kemik metabolizması bozuklukları (plazma kalsiyum düzeyinde ve 25-hidroksi-kolekalsiferol düzeyinde azalma)

Böbrek ve idrar hastalıkları

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Çok yaygın: Gama-GT düzeylerinde klinik durumla bağdaşmayan yükselme (karaciğer enzim indüksiyonuna bağlı)

Yaygın: Kan alkalin fosfataz düzeylerinde yükselme

Yaygın olmayan: Transaminaz düzeylerinde yükselme

Çok seyrek: İntraoküler basınç artışı, kan kolesterolünde artış, yüksek yoğunluklu lipoproteinde (HDL) artış, kan trigliserid düzeyinde artış, Anormal tiroid fonksiyon testleri: L-tiroksinde (serbest tiroksin, tiroksini triiyodotironin) azalma ve genellikle klinik belirtiler göstermeksizin kan TSH düzeyinde artış, kan prolaktin artışı

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

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

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları spontan vaka raporları ve literatür vakaları yoluyla TERİL® CR ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar gönüllü olarak belirsiz büyüklükteki bir popülasyon tarafından bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir

biçimde hesaplamak mümkün değildir; bu nedenle bu reaksiyonların sıklığı bilinmeyen reaksiyonlar olarak kategorize edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'da sistem organ sınıflarına göre listelenmiştir. Her sistem organ sınıfında ADR'ler azalan ciddiyet sırası ile sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

İnsan herpes virüs 6 reaktivasyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Kemik iliği yetmezliği

Sinir sistemi hastalıkları

Sedasyon, bellek bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Kolit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Döküntüsü (DRESS)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Akut Yaygın Eksantematöz Püstüloz (AGEP), likenoid keratoz, onikomadezi

Kas- iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Kırık

Araştırmalar

Azalmış kemik iliği

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar

TERİL'in aşırı dozuna bağlı bulgu ve belirtiler genellikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve 4.8. İstenmeyen etkiler bölümündeki istenmeyen etkiler ile

ilgilidir.

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

Solunum sistemi: Solunum depresyonu, akciğer ödemi

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

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

Kas-iskelet sistemi: Karbamazepin toksisitesi ile ilişkili rabdomiyolizin bildirildiği bazı vakalara rastlanmıştır.

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

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

Tedavi

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

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

Özel öneriler

Kömür hemoperfüzyonu önerilir. Hemodiyaliz karbamazepinin aşırı dozunun kontrolünde etkili tedavi yöntemidir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, nörotrop, psiktrop ajanlar

ATC kodu: N03 AF01

Farmakodinamik:

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

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

Nörotropik bir ajan olarak karbamazepin, birçok nörolojik bozuklukta klinik olarak etkilidir; örneğin idiyopatik ve sekonder trigeminal nevraljide paroksizmal ağrı ataklarını önler; buna ilaveten, tabes dorsalis, posttravmatik parestezi ve postherpetik nevraljinin dahil olduğu değişik şartlarda nörojenik ağrının iyileşmesinde kullanılmaktadır; alkolü bırakma sendromunda, karbamazepin alçalmış bulunan konvülziyon eşiğini yükseltir ve alkolü bırakma semptomlarını (hiperekstabilite, tremor, yürüme bozukluğu) azaltır; santral diabetes insipidusta idrar miktarını azaltır ve susuzluk duygusunu hafifletir.

Psikotropik bir ajan olarak karbamazepinin, akut mani tedavisinde ve ayrıca bipolar afektif bozuklukların (manik-depresif) idame tedavisinde, monoterapi şeklinde veya nöroleptikler, antidepressanlar veya lityum ile kombine tedavi şeklinde verildiğinde şizoafektif bozukluk ve diğer nöroleptiklerle kombine halde uyarılmış mani ve hızlı devirli olaylarda klinik olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Etki mekanizması:

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

Glutamat salınmasının azalması ve nöronal membranların stabilizasyonu, özellikle antiepileptik etkilerine bağlı olabilir. Dopamin ve noradrenalin çevrimi üzerindeki depresan etkisi, karbamazepinin antimanik etkilerinden sorumlu olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Karbamazepin, tabletlerden hemen hemen tamamen, fakat göreceli olarak yavaş emilir. Tek oral doz halinde alındığında, aktif madde plazmada doruk konsantrasyona 6-12 saat içinde ulaşır. Emilen etken madde miktarı açısından, değişik oral dozaj formları arasında klinik yönden anlamlı bir fark yoktur. Karbamazepinin 400 mg tek tablet oral dozundan sonra değişmemiş karbamazepinin plazmada ortalama doruk konsantrasyonu 4.5 mikrogram/ml'dir.

TERİL® CR tablet tek ve tekrarlanan dozlar halinde verildiğinde plazmada, aktif maddenin normal tablet ile elde edilenden yaklaşık olarak % 25 daha düşük doruk konsantrasyonları elde edilir; 24 saat içinde doruk konsantrasyonlara ulaşır. TERİL® CR tablet ile dalgalanma endeksi

(fluctuation index) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür, fakat kararlı durumda C_{min}'da belirgin bir azalma görülmez. Günde iki doz halinde verildiğinde, plazma konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar düşüktür. TERİL® CR tabletlerin biyoyararlanımı diğer oral dozaj formlarından yaklaşık olarak % 15 daha düşüktür.

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

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

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

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Oral olarak tek doz halinde 400 mg karbamazepin verildikten sonra, % 72 si idrarla ve % 28 i feçesle atılır. İdrarda, dozun yaklaşık % 2 si değişmemiş ilaç şeklinde ve yaklaşık % 1'i

farmakolojik olarak aktif 10, 11-epoksit metaboliti şeklinde bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

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

Çocuklar:

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

Yaşlılar:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel tekli ve tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemiştir. Ancak, hayvan çalışmaları karbamazepinin teratojenik etkisini dışlamak için yetersizdir.

Rektal bölgesel toksisite:

Tavşanlara 2 hafta boyunca günde bir kez rektal yolla uygulanan karbamazepin supozitivarlarının bölgesel tolerabilitesi kontrol hastalarından farklı bulunmamıştır.

Karsinogenesisite:

2 yıl boyunca karbamazepin ile tedavi edilen sıçanlarda, dişilerde hepatosellüler tümör ve erkeklerde benign testiküler tümör insidansında bir artış gözlenmiştir. Ancak bu gözlemlerin insanlarda karbamazepinin terapötik kullanımı açısından ilgili olduğuna dair bir kanıt rastlanmamıştır.

Genotoksisite:

Çeşitli standart bakteriyel ve memeli mutagenisite çalışmalarında karbamazepinin genotoksik olmadığı bulunmuştur.

Üreme toksisitesi:

Fare, sıçan ve tavşanlarda yürütülen çeşitli hayvan çalışmalarından kümülatif kanıtlar karbamazepinin insanlar için ilgili dozlarda teratojenik potansiyele sahip olmadığını ya da bunun çok düşük olduğunu göstermektedir. Ancak, hayvan çalışmaları karbamazepinin teratojenik etkisini dışlamak için yeterli değildir. Sıçanlarda yürütülen bir üreme çalışmasında, emzirilen döl 192 mg/kg/gün maternal dozda kilo kaybı göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Eudragit RS 30D*
Mısır nişastası
Sodyum nişasta glikolat
Dietil ftalat
Magnezyum stearat

*Üretimde Eudragit RS 30D'nin % 30'luk suda dispersiyonu kullanılmaktadır; Dispersiyon amonyum metakrilat tip B NF'nin yanı sıra % 0.25 sorbik asit ve az miktarda sodyum hidroksit içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda PVC/PVDC-Al blisterde

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Levent 34394 Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

214/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ