

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TEGRETOL CR 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
TEGRETOL CR 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TEGRETOL CR 200 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje carbamazepinum 200 mg.
TEGRETOL CR 400 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje carbamazepinum 400 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

TEGRETOL CR 200 mg: glyceromakrogol-hydroxystearát 0,22 mg

TEGRETOL CR 400 mg: glyceromakrogol-hydroxystearát 0,44 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku:

200 mg: béžovooranžové, oválné, lehce bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách, označené na jedné straně H/C a na druhé straně C/G. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

400 mg: hnědooranžové, oválné, lehce bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách, označené na jedné straně ENE/ENE a na druhé CG/CG. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tegretol CR je indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku od 3 let.

- Léčba epilepsie a prevence epileptických záchvatů.
Primární generalizovaná epilepsie nebo sekundární generalizované záchvaty se ztrátou nebo bez ztráty vědomí. Smíšené formy záchvatů. Tegretol CR je vhodný jak pro monoterapii, tak i pro kombinovanou léčbu. Tegretol CR obvykle není účinný při záchvatech typu absencí (petit mal) a myoklonických křečích (viz bod 4.4).
- Mánie a profylaktická léčba bipolární afektivní poruchy.
- Syndrom odnětí alkoholu.
- Idiopatická neuralgie trigeminu a neuralgie trigeminu způsobená sclerosis multiplex. Idiopatická glosyfaryngeální neuralgie.
- Bolestivá diabetická neuropatie.
- Diabetes insipidus centralis. Polyurie a polydipsie neurohormonálního původu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Vzhledem k možným interakcím a různé farmakokinetice antiepileptik má být u starších osob dávka přípravku Tegretol CR pečlivě zvážena.

Před zahájením léčby mají být pacienti čínského (národnost Han) a thajského původu, pokud je to možné, geneticky vyšetřeni na přítomnost HLA-B*1502, neboť přítomnost této alely silně předurčuje riziko závažného, s karbamazepinem spojeného, Stevensova-Johnsonova syndromu (informace o genetických testech a kožních reakcích viz bod 4.4).

Epilepsie

Pokud to stav onemocnění dovolí, má být Tegretol CR předepisován v monoterapii. Léčba se zahajuje nízkými dávkami, které se postupně zvyšují do dosažení uspokojivého terapeutického účinku.

Dávku karbamazepinu je třeba nastavit individuálně podle potřeb pacienta tak, aby se dosáhlo adekvátní kontroly záchvatů. K určení optimální dávky může pomoci stanovení hladiny léku v plazmě. Při léčbě epilepsie vyžaduje dávka karbamazepinu obvykle celkové koncentrace karbamazepinu v plazmě asi 4 až 12 mikrogramů/ml (17 až 50 mikromolů/l) (viz bod 4.4).

Pokud se Tegretol CR přidává k již stávající antiepileptické terapii, má se tak, při ponechání současné léčby, dít postupně, případně se má upravit dávkování ostatních antiepileptik (viz bod 4.5).

Dospělí:

Začíná se dávkou 100 až 200 mg jednou nebo 2krát denně, postupně se pomalu zvyšuje na dávku obvykle 400 mg 2 až 3krát denně až do získání optimální terapeutické odpovědi (u některých pacientů je dokonce nutná dávka 1 600 až 2 000 mg denně).

Mánie a bipolární afektivní porucha

Dávkovací rozmezí: asi 400 až 1 600 mg denně, obvyklá dávka je 400 až 600 mg denně, rozdělené do dílčích 2 až 3 denních dávek.

Při léčbě akutní mánie má být dávka zvyšována poměrně rychle, zatímco při profylaxi bipolárních poruch se doporučuje zvyšovat dávku postupně tak, aby bylo dosaženo optimální tolerance.

Odvykací syndrom při odnětí alkoholu

Obvyklé dávkování: 200 mg 3krát denně. V těžkých případech je možné dávku zvyšovat během prvních dnů (např. do 400 mg 3krát denně). Při zahájení léčby závažných odvykacích projevů má být Tegretol CR podáván v kombinaci se sedativně-hypnotickými léky (např. klomethiazol, chlordiazepoxid). Po odeznění akutního stadia lze pokračovat v léčbě přípravkem Tegretol CR formou monoterapie.

Neuralgie trigeminu a glosfaryngeální neuralgie

U neuralgie trigeminu a glosfaryngeální neuralgie je počáteční dávka 200 až 400 mg denně pomalu zvyšována, až bolest vymizí (obvykle při dávce 200 mg 3 až 4krát denně). Po dosažení terapeutického účinku dávku postupně snižujeme na nejnižší možnou udržovací dávku. Maximální doporučená dávka je 1 200 mg/den. Když se dosáhne úlevy od bolesti, je třeba zkusit postupně přerušit terapii, dokud se neobjeví další záchvat.

Bolestivá diabetická neuropatie

Průměrné dávkování: 200 mg 2 až 4krát denně.

Diabetes insipidus centralis

Průměrné dávkování pro dospělé: 200 mg 2krát až 3krát denně. U dětí má být dávkování upraveno v závislosti na věku a tělesné hmotnosti.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

U čtyřletých a mladších dětí činí doporučená úvodní dávka 20 až 60 mg/den, zvyšovaná o 20 až 60 mg každý druhý den. U dětí starších 4 let je možné léčbu zahájit dávkou 100 mg denně a zvyšovat ji v týdenních intervalech o 100 mg.

Udržovací dávka je 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti denně, rozdělena do dílčích dávek.

- Do 1 roku: 100 až 200 mg denně
- 1-5 let: 200 až 400 mg denně
- 6-10 let: 400 až 600 mg denně
- 11-15 let: 600 až 1 000 mg denně
- >15 let: 800 až 1 200 mg denně (stejná dávka jako u dospělých)

Maximální doporučená dávka

Do 6 let: 35 mg/kg/den

6 až 15 let: 1 000 mg/den

>15 let: 1 200 mg/den

Tablety je možné podávat dětem od 3 let, pro děti mladší je vhodnější jiná léková forma (sirup).

Starší populace (65 let nebo starší)

Vzhledem k lékovým interakcím a rozdílné farmakokinetice antiepileptik má být dávkování přípravku Tegretol CR u starších pacientů zvoleno s opatrností.

Neuralgie trigeminu

U starších pacientů se doporučuje počáteční dávka 100 mg dvakrát denně. Tato dávka má být denně pomalu zvyšována, dokud není dosaženo ústupu od bolesti (obvykle na 200 mg 3 až 4krát denně). Dávkování pak má být postupně snižováno na nejnižší možnou udržovací úroveň. Maximální doporučená dávka je 1 200 mg/den. Pokud je dosaženo úlevy od bolesti, je třeba se pokusit léčbu postupně přerušit, dokud se neobjeví další záchvat.

Porucha funkce ledvin/porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o farmakokinetice karbamazepinu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Způsob podání

Tablety mohou být užívány během jídla, po jídle nebo mezi jídly. Polykají se celé nebo rozpůlené s trochou tekutiny, nerozkousávají se. Pomalé uvolňování léčivé látky z tablet dovoluje užívat lék pouze 2x denně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo na léky s podobnou strukturou (tzn. tricyklická antidepresiva).
- Pacienti s atrioventrikulární blokádou.
- Pacienti s útlumem kostní dřeně v anamnéze.
- Pacienti s jaterní porfyrií (např. akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda) v anamnéze.
- Tegretol CR se nesmí podávat v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tegretol CR lze podávat pouze pod lékařským dohledem a lze jej předepsat pouze po kritickém zvážení poměru přínosu a rizika u pacientů s poruchami srdce, jater nebo ledvin v anamnéze, s nežádoucími hematologickými účinky na jiné léčivé přípravky nebo s předchozími přerušovanými cykly léčby přípravkem Tegretol CR s přísným monitorováním.

Hematologické účinky

V souvislosti s užíváním přípravku Tegretol CR byl popsán výskyt aplastické anemie a agranulocytózy, avšak vzhledem k velmi nízké incidenci těchto onemocnění je velice obtížné získat odhady rizika souvisejícího s léčbou přípravkem Tegretol CR. Celkové riziko u neléčené populace je odhadováno na 4,7 onemocnění agranulocytózou na 1 milion obyvatel za rok a 2 onemocnění aplastickou anemií na 1 milion obyvatel za rok.

V souvislosti s užíváním přípravku Tegretol CR se vyskytuje přechodné nebo trvalé snížení počtu krevních destiček nebo bílých krvinek. I když je tento vliv ve většině případů přechodný a je nepravděpodobné, že by signalizoval vznik buď aplastické anemie, nebo agranulocytózy, má být před léčbou vyšetřen kompletní krevní obraz včetně krevních destiček a eventuálně retikulocytů a sérového železa. Jestliže je v průběhu léčby pozorován nízký anebo snížený počet bílých krvinek nebo krevních destiček, pak má být pacient i jeho krevní obraz pečlivě sledován a kontrolován. Podávání přípravku Tegretol CR má být přerušeno, pokud se objeví známky významného útlumu kostní dřeně.

Pacient má být informován o možnosti výskytu toxických příznaků, výskytu hematologických stejně jako dermatologických nebo jaterních nežádoucích účinků. Pacient má vědět, že pokud se u něho objeví horečka, bolest v krku, vyrážka, vřídky v ústech, snadno vznikající modřiny, krvácení typu petechií nebo purpury, pak musí ihned informovat svého lékaře.

Závažné kožní nežádoucí účinky

Po užití přípravku Tegretol CR byly hlášeny život ohrožující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN).

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby. Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba přípravkem Tegretol CR má být přerušena.

Nejlepší výsledky při zvládání SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušování léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití přípravku Tegretol CR, Tegretol CR nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen.

Farmakogenetika

Frekvence výskytu těchto reakcí se v zemích s převahou kavkazského etnika odhaduje na 1 – 6 z 10 000 nových uživatelů, zatímco v některých asijských zemích se odhaduje asi 10krát vyšší riziko.

Je stále více důkazů o roli různých HLA alel v predispozici pacientů k imunitně zprostředkovaným nežádoucím účinkům (viz bod 4.2).

Alela HLA-B*1502 – čínská (národnost Han), thajská a ostatní asijské populace

Bylo prokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) či thajského původu léčených karbamazepinem je silně spojená s rizikem výskytu závažných kožních nežádoucích účinků známých pod pojmem Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS). Četnost alely HLA-B*1502 je v čínské (národnost Han) populaci v rozmezí od 2 do 12 % a okolo 8 % v thajské populaci. Pokud je to možné, mají být tito jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem (viz bod 4.2). Jestliže je test pozitivní, nemá být léčba karbamazepinem započata, pokud je jiná terapeutická možnost. Pacienti, u kterých je test na přítomnost HLA-B*1502 negativní, mají malé riziko SJS, ačkoliv se ve vzácných případech může objevit. Četnost alely až do cca 2 % byla zaznamenána v Koreji a do cca 6 % v Indii. Četnost alely HLA-B*1502 je zanedbatelná u osob evropského původu, u různých afrických populací, původních obyvatel Ameriky, v hispánské populaci a u osob japonského původu (< 1 %).

Existují údaje, které naznačují zvýšení rizika výskytu závažných nežádoucích účinků zahrnujících Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) spojených s užíváním přípravku Tegretol CR v jiných asijských populacích. Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (např. nad 15 % na Filipínách a v Malajsií) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Četnosti alely uváděné zde reprezentují procento ze všech chromozomů ve specifikované populaci, které nesou danou alelu, což znamená, že procento pacientů, které nese kopii této alely na alespoň jednom ze svých

dvou chromozomů (tj. četnost nosičství) je téměř dvakrát tak vysoké jako četnost alely. Proto je procento pacientů, kteří mohou být v riziku téměř dvojnásobné než četnost alely.

Alela HLA-A*3101 – evropská a japonská populace

Existují údaje, které naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), léky vyvolané vyrážky s eozinofilií (DRESS), nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky (viz bod 4.8) u Evropanů a osob japonského původu.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 četnost 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Četnosti alely uváděné zde reprezentují procento ze všech chromozomů ve specifikované populaci, které nesou danou alelu, což znamená, že procento pacientů, které nese kopii této alely na alespoň jednom ze svých dvou chromozomů (tj. četnost nosičství) je téměř dvakrát tak vysoké jako četnost alely. Proto je procento pacientů, kteří mohou být v riziku téměř dvojnásobné než četnost alely. Předpokládáné množství pacientů ve zvýšeném riziku je přibližně 4-10 % evropské populace.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvyšovat riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5 % v běžné populaci na 26 % u pacientů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad rizikem.

Omezení genetického screeningu

Výsledky genetického screeningu nemají nahradit příslušnou klinickou pozornost a péči o pacienta. U mnoha pacientů asijského původu s pozitivním testem na HLA-B*1502 a léčbou přípravkem Tegretol CR se nevyvinul SJS/TEN a naopak u pacientů s negativním testem na HLA-B*1502 jakýchkoliv národností se stále může vyvinout SJS/TEN. Stejně tak mnoho pacientů s pozitivním testem na HLA-A*3101 a léčbou přípravkem Tegretol CR nemusí onemocnět SJS, TEN, DRESS, AGEP nebo makulopapulózní vyrážkou a u pacientů s negativním testem na HLA-A*3101 jakýchkoliv národností se mohou objevit tyto závažné kožní nežádoucí účinky. Úloha dalších možných faktorů na rozvoj a morbiditu těchto závažných kožních nežádoucích účinků, jako jsou antiepileptické léky, compliance, jiná současná medikace, komorbidita a úroveň kožního monitorování nebyla hodnocena.

Další kožní reakce

Mírné kožní reakce, např. izolovaný makulózní anebo makulopapulózní exantém, jsou většinou přechodné a bez nebezpečí. Obvykle zmizí v průběhu několika dnů anebo týdnů buď při pokračování léčby anebo při snížení dávky. Pacient však má být pečlivě sledován.

Přítomnost HLA-A*3101 alely a užívání karbamazepinu bylo dáno do souvislosti s méně závažnými kožními nežádoucími účinky, jako je antikonvulzivní syndrom přecitlivělosti nebo nezávažná kožní vyrážka (makulopapulózní erupce). Nicméně nebylo zjištěno, že přítomnost HLA-B*1502 alely předpovídá riziko těchto výše uvedených kožních nežádoucích účinků.

Jestliže bude prováděno testování na přítomnost HLA-B*1502 alely, je doporučeno použít vysoké rozlišení na HLA-B*1502 genotyp. Test je pozitivní, jestliže budou detekovány jedna nebo dvě alely HLA-B*1502 a negativní, jestliže nebude detekována žádná alela HLA-B*1502. Stejně tak, pokud bude prováděno testování na přítomnost HLA-A*3101 alely, je doporučeno použít vysoké rozlišení na HLA-A*3101 genotyp. Test je pozitivní, jestliže budou detekovány jedna nebo dvě alely HLA-A*3101 a negativní, jestliže nebude detekována žádná alela HLA-A*3101.

Hypersenzitivita

V souvislosti s přípravkem Tegretol CR byly hlášeny hypersenzitivní reakce třídy I (okamžité) včetně vyrážky, svědění, urtikárie, angioedému a hlášení anafylaxe. Pokud se u pacienta po léčbě přípravkem Tegretol CR rozvinou tyto reakce, je nutné přípravek vysadit a zahájit alternativní léčbu.

Tegretol CR může vyvolat reakce z přecitlivělosti zahrnující polékovou vyrážku s vyšší hladinou eozinofilů a celkovými projevy (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), opožděnou multiorgánovou reakci z přecitlivělosti s horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopenií, eozinofilií, hepatosplenomegalií, abnormálními funkcemi jaterních testů a syndromem zániku žlučovýchodů (destrukce a zánik intrahepatálních žlučovýchodů), které se mohou vyskytnout v různých kombinacích. Mohou být postiženy také další orgány (např. plíce, ledviny, pankreas, myokard, tlusté střevo) (viz bod 4.8).

Bylo zjištěno, že přítomnost HLA-A*3101 alely je spojována s výskytem syndromu přecitlivělosti, včetně makulopapulózní vyrážky.

Pacienty, u kterých se objevila reakce z přecitlivělosti na karbamazepin, je nutno informovat, že u přibližně 25 – 30 % z nich se může objevit i hypersenzitivita na oxkarbazepin.

Zkřížená hypersenzitivita se může vyskytnout také mezi karbamazepinem a aromatickými antiepileptiky (např. fenytoinem, primidonem a fenobarbitalem).

Obecně, pokud se objeví příznaky připomínající reakci z přecitlivělosti, je nutno léčbu přípravkem Tegretol CR ihned přerušit.

Epileptické záchvaty

U pacientů se smíšenými záchvaty zahrnujícími atypické přechodné ztráty vědomí má být Tegretol CR užíván s opatrností, protože může dojít ke zvýšenému výskytu generalizovaných křečí. V případě exacerbace záchvatů má být podávání přípravku Tegretol CR ukončeno.

Jaterní funkce

Zejména u pacientů s poruchou funkce jater v anamnéze nebo u starších pacientů musí být před zahájením léčby přípravkem Tegretol CR a dále pak v jejím průběhu provedeno vyšetření jaterních testů. Při zhoršení jaterních funkcí nebo při výskytu aktivního onemocnění jater musí být léčba okamžitě přerušena.

Renální funkce

Doporučují se základní a další pravidelná kompletní vyšetření moče a stanovení močoviny v krvi.

Hyponatremie

Je známo, že při podávání karbamazepinu se vyskytuje hyponatremie. U pacientů s preexistujícím renálním stavem spojeným s nízkou hladinou sodíku nebo u pacientů léčených současně léčivými přípravky snižujícími hladinu sodíku (např. diuretika, léčivé přípravky určené k léčbě nepřiměřené sekrece ADH) je třeba měřit hladiny sodíku v séru před zahájením terapie karbamazepinem. Poté hladiny sodíku v séru mají být měřeny alespoň po 2 týdnech a potom v měsíčních intervalech po dobu prvních tří měsíců během léčby nebo podle klinické potřeby. Tyto rizikové faktory se mohou týkat zvláště starších pacientů. Pokud je pozorována hyponatremie, je důležitým protiopatřením omezení příjmu vody, pokud je to klinicky indikováno.

Hypotyreóza

Karbamazepin může snižovat sérové koncentrace hormonů štítné žlázy přes enzymovou indukci, vyžadující zvýšení dávky hormonů štítné žlázy při substituční léčbě u pacientů s hypotyreózou. Z tohoto důvodu se doporučuje kontrolovat funkci štítné žlázy za účelem přizpůsobení dávkování hormonů štítné žlázy při substituční léčbě.

Anticholinergní účinky

Tegretol CR vykazuje mírnou anticholinergní aktivitu. Pacienti se zvýšeným nitroočním tlakem a retencí moče by proto měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Psychiatrické účinky

V úvahu by měla být brána možnost aktivace latentní psychózy a u starších pacientů možnost výskytu zmatenosti a agitovanosti.

Sebevražedné myšlenky a chování

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných myšlenek a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u karbamazepinu.

Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

Endokrinní účinky

U žen užívajících hormonální antikoncepci je zjišťováno krvácení z průniku; spolehlivost hormonálních kontraceptiv může být přípravkem Tegretol CR nepříznivě ovlivněna a ženám ve fertilním věku má být doporučena alternativní forma antikoncepce.

Monitorování hladin v plazmě

I když jsou vztahy mezi dávkováním a plazmatickými hladinami karbamazepinu a klinickou účinností anebo snášenlivostí dosti nejasné, může být monitorování jeho plazmatické hladiny v následujících situacích užitečné: dramatický vzestup četnosti záchvatů – ověření pacientovy reaktivity na lék; v průběhu těhotenství; při léčbě dětí a dospívajících; při podezření na poruchy vstřebávání; při podezření na toxicitu, pokud pacient užívá více než jeden přípravek (viz bod 4.5).

Snížení dávky a ukončení léčby

Náhlé vysazení léčby může vést k náhlému výskytu záchvatů, proto má být karbamazepin vysazován postupně po dobu 6 měsíců. Pokud je třeba léčbu přípravkem Tegretol CR náhle přerušit, má být přechod na nové antiepileptikum překryt jiným vhodným přípravkem.

Hormonální antikoncepce

Pacientky ve fertilním věku je třeba upozornit, že současné užívání přípravku Tegretol CR s hormonální antikoncepcí může způsobit neúčinnost tohoto typu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6). Při užívání přípravku Tegretol CR se doporučuje používat alternativní nehormonální formy antikoncepce.

Pády

Léčba přípravkem Tegretol CR může být spojena s ataxií, hypotenzí, nebo somnolencí (viz bod 4.8), což může vést k pádům a následně ke zraněním, obzvláště u starších a oslabených pacientů. Proto je třeba pacienty upozornit, aby postupovali s opatrností, dokud se dobře neobeznámí s potenciálními účinky tohoto léku.

Ženy ve fertilním věku

Karbamazepin může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko závažných kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu (viz bod 4.6).

Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky.

Ženy ve fertilním věku musí být informovány v plném rozsahu o možných rizicích pro plod, pokud užívají karbamazepin v těhotenství.

Před zahájením léčby karbamazepinem u ženy ve fertilním věku se musí zvážit provedení těhotenského testu.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Ženy ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti poradit se s lékařem v případě plánování těhotenství, aby se před počatím a před vysazením antikoncepce zvážilo převedení na alternativní léčbu (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že užívají karbamazepin a otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tableť, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát. Může způsobit podráždění žaludku a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podání inhibitorů CYP3A4 nebo inhibitorů epoxid-hydrolázy s karbamazepinem může vyvolat nežádoucí účinky (zvýšení plazmatických koncentrací karbamazepinu nebo karbamazepin-10,11-epoxidu, v tomto pořadí). Dávkování přípravku Tegretol CR je třeba podle toho upravit a/nebo sledovat plazmatické koncentrace.

Současné podávání induktorů CYP3A4 s karbamazepinem může snižovat plazmatické koncentrace karbamazepinu a jeho terapeutický účinek, zatímco vysazení CYP3A4 induktoru může zvýšit plazmatické koncentrace karbamazepinu. Dávkování přípravku Tegretol CR může být potřeba upravit.

Karbamazepin je silný induktor CYP3A4 a dalších jaterních enzymů fáze I a fáze II. Může proto snižovat plazmatické koncentrace současně podávaných přípravků, které se metabolizují prostřednictvím CYP3A4 indukci jejich metabolismu.

Za enzym zodpovědný za formování 10,11-transdiolového derivátu z karbamazepin-10,11-epoxidu byla označena lidská mikrozomální epoxid-hydroláza. Současné podávání inhibitorů mikrozomální epoxid-hydrolázy může zvýšit plazmatickou koncentraci karbamazepin-10,11-epoxidu.

Látky, které mohou zvyšovat hladinu karbamazepinu a/nebo karbamazepin-10,11-epoxidu v plazmě:

Vzhledem k tomu, že zvýšení plazmatické hladiny karbamazepinu může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (závrať, ospalost, ataxie, diplopie), je nutné dávkování přípravku Tegretol CR, při současném podávání dále uvedených látek, upravit podle jeho hladin v plazmě zjištěných monitorováním.

- Analgetika, antirevmatika: dextropropoxyfen, ibuprofen.
- Androgeny: danazol.
- Antibiotika: makrolidová antibiotika (např. erythromycin, troleandomycin, josamycin, klarithromycin), ciprofloxacin.
- Antidepresiva: možná desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, paroxetin, trazodon, viloxazin.
- Antiepileptika: stiripentol, vigabatrin.
- Antimykotika: azoly (např. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). U pacientů léčených vorikonazolem nebo itraconazolem lze doporučit alternativní antikonvulziva.
- Antihistaminika: terfenadin.
- Antipsychotika: loxapin, olanzapin, kvetiapin.
- Antituberkulotika: isoniazid.
- Antivirotika: inhibitory proteázy k léčbě HIV (např. ritonavir).
- Inhibitory karboanhydrázy: acetazolamid.
- Přípravky k léčbě kardiovaskulárního systému: diltiazem, verapamil.
- Přípravky k léčbě GIT: možná cimetidin, omeprazol.
- Myorelaxancia: oxybutinin, dantrolen.
- Antiagregancia: tiklopidin.
- Další interakce: grapefruitová šťáva, nikotinamid (pouze ve vysokých dávkách).

Látky, které mohou zvyšovat hladinu karbamazepin-10,11-epoxidu v plazmě:

Vzhledem k tomu, že zvýšení plazmatické hladiny karbamazepin-10,11-epoxidu může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (závrať, ospalost, ataxie, diplopie), je nutné dávkování přípravku Tegretol CR upravit podle jeho plazmatických hladin při současném podávání těchto látek: Loxapin, kvetiapin, progabid, kyselina valproová, valnoktamid, valpromid, primidon, brivaracetam.

Látky, které mohou snižovat hladinu karbamazepinu v plazmě:

Při současném podávání dále uvedených látek může být nutno dávku přípravku Tegretol CR následně upravit.

- Antiepileptika: felbamát, metsuximid, oxkarbazepin, fenobarbital, fensuximid, fenytoin (abychom se vyhnuli intoxikaci fenytoinem a subterapeutickým koncentracím karbamazepinu, doporučuje se monitorovat plazmatické hladiny obou léků) a fosfenytoin, primidon, progabid a ačkoli údaje jsou částečně rozporuplné, případně klonazepam.
- Cytostatika: cisplatina nebo doxorubicin.
- Antituberkulóza: rifampicin.
- Bronchodilatancia a antiastmatika: teofylin, aminofylin.
- Dermatologika: isotretinoin.
- Další interakce: rostlinné přípravky obsahující třezalku (*Hypericum perforatum*).

Účinek přípravku Tegretol CR na koncentraci souběžně podávaných látek v plazmě:

Karbamazepin může snižovat hladinu látek v plazmě a tím také snižovat nebo dokonce rušit jejich účinek. Dávkování následujících látek musí být upraveno podle klinického stavu:

- Analgetika, antirevmatika: buprenorfin, methadon, paracetamol (dlouhodobé podávání karbamazepinu a paracetamolu (acetaminofenu) může být spojeno s hepatotoxicitou), fenazon, tramadol.
- Antibiotika: doxycyklin, rifabutin.
- Antikoagulancia: perorální antikoagulancia (např. warfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban a edoxaban).
- Antidepresiva: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, tricyklická antidepresiva (např. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin). Tegretol CR se nesmí podávat v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO); léčbu IMAO je nutno ukončit minimálně 2 týdny (nebo podle klinické situace i více) před podáním přípravku Tegretol CR (viz bod 4.3).
- Antiemetika: aprepitant.
- Antiepileptika: klobazam, klonazepam, ethosuximid, felbamát, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, primidon, tiagabin, topiramát, kyselina valproová, zonisamid. Abychom se vyhnuli intoxikaci fenytoinem a subterapeutickým koncentracím karbamazepinu, doporučuje se monitorovat plazmatické hladiny obou léků. Zřídka bylo hlášeno zvýšení plazmatických hladin mefenytoinu.
- Antimykotika: itrakonazol, vorikonazol. U pacientů léčených vorikonazolem nebo itrakonazolem lze doporučit alternativní antikonvulziva.
- Anthelmintika: prazikvantel, albendazol.
- Antineoplastika: imatinib, cyklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.
- Antipsychotika: klozapin, haloperidol a bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.
- Antivirotika: inhibitory proteázy k léčbě HIV (např. indinavir, ritonavir, sachinavir).
- Anxiolytika: alprazolam, midazolam.
- Bronchodilatancia a antiastmatika: theofylin.
- Kontraptiva: hormonální kontraptiva (je nutno zvážit alternativní antikoncepční metody).
- Přípravky k léčbě kardiovaskulárního systému: blokátory kalciových kanálů (skupiny dihydropyridinu), např. felodipin, digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin; ivabradin.
- Kortikosteroidy: kortikosteroidy (např. prednisolon, dexametason).
- Přípravky k léčbě erektilní dysfunkce: tadalafil.
- Imunosupresiva: cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.
- Tyreotropní látky: levothyroxin.
- Další lékové interakce: přípravky obsahující estrogen a/nebo progesteron.

Kombinace, které vyžadují zvláštní pozornost:

Souběžné podávání karbamazepinu a levetiracetamu může zvyšovat karbamazepinem vyvolanou toxicitu.

Souběžné podávání karbamazepinu a isoniazidu může zvyšovat isoniazidem vyvolanou hepatotoxicitu.

Kombinace karbamazepinu a lithia nebo metoklopramidu na jedné straně a karbamazepinu a neuroleptik (haloperidolu a thioridazinu) na straně druhé mohou vést ke zvýšení výskytu nežádoucích neurologických účinků (v případě druhé kombinace dokonce i při přítomnosti terapeutických hladin v plazmě).

Kombinace přípravku Tegretol CR s některými diuretiky (hydrochlorothiazid, furosemid) mohou vést k symptomatické hyponatremii.

Karbamazepin může antagonistovat účinky nedepolarizujících myorelaxancií (např. pankuronia). Jejich dávkování bude proto možná nutno zvýšit a pacienty je nutno pečlivě sledovat pro možnost rychlejšího odeznění neuromuskulární blokády, než by se dalo očekávat.

Karbamazepin, obdobně jako ostatní psychofarmaka, může snižovat toleranci k alkoholu, a proto pacienti užívající Tegretol CR nemají pít alkohol.

Souběžné podávání karbamazepinu s přímo působícími perorálními antikoagulanciemi (rivaroxabanem, dabigatranem, apixabanem a edoxabanem) může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím přímo působících perorálních antikoagulancií, což nese riziko trombózy. Pokud je tedy nutné souběžné podávání, doporučuje se přísné sledování známek a příznaků trombózy.

Interference se serologickým testováním

Karbamazepin může vést kvůli interferenci k falešně pozitivním koncentracím perfenazinu při HPLC analýze.

Karbamazepin a metabolit 10,11-epoxidu mohou vést k falešně pozitivní koncentraci tricyklických antidepressiv při fluorescenční polarizační imunoanalýze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s antiepileptiky obecně

Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky musí být poskytnuta odborná lékařská doporučení týkající se potenciálních rizik pro plod způsobených jak epileptickými záchvaty, tak léčbou antiepileptiky, a to zejména ženám plánujícím těhotenství a těhotným ženám. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby antiepileptiky (AED), protože to by mohlo vést k epileptickým záchvatům, které by mohly mít závažné následky pro ženu i nenarozené dítě.

Při léčbě epilepsie v těhotenství se upřednostňuje monoterapie, kdykoli to je možné, protože léčba několika AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na společně podávaných AED.

Rizika související s karbamazepinem

Přípravek Tegretol CR prochází u člověka placentou. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu. U člověka je expozice karbamazepinu v těhotenství spojena s 2- až 3krát vyšší frekvencí závažných malformací než u běžné populace, kde je frekvence 2-3 %. U potomků žen, které užívaly karbamazepin v těhotenství, byly hlášeny malformace, jako jsou defekty neurální trubice (spina bifida), kraniofaciální defekty, jako je rozštěp rtu/patra, kardiovaskulární malformace, hypospadie, hypoplazie prstů a další anomálie týkající se různých tělesných systémů. S ohledem na tyto malformace se doporučují specializované předporodní kontroly. U dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly karbamazepin samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky (AED), byly hlášeny poruchy vývoje nervového systému. Studie týkající se rizika poruch vývoje nervového systému u dětí vystavených karbamazepinu během těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit.

Karbamazepin se může používat v těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu o rizicích spojených s užíváním karbamazepinu v těhotenství a dostatečně jim porozumět.

Důkazy naznačují, že riziko malformací může být u karbamazepinu závislé na dávce. Pokud po důkladném posouzení rizik a přínosů není vhodná žádná alternativní možnost léčby a léčba karbamazepinem pokračuje, má být použita monoterapie a nejnižší účinná dávka karbamazepinu a doporučuje se monitorovat plazmatické hladiny. Plazmatickou koncentraci lze udržovat na dolní úrovni terapeutického rozmezí 4 až 12 mikrogramů/ml za předpokladu, že kontrola záchvatů je zachována.

Pokud žena plánuje otěhotnět, musí se vyvinout veškeré úsilí k převedení na vhodnou alternativní léčbu před početím a před vysazením antikoncepce. Pokud žena během užívání karbamazepinu otěhotní, musí být odeslána ke specialistovi, který přehodnotí léčbu karbamazepinem a zváží alternativní možnosti léčby.

Monitorování a prevence

Je známo, že v průběhu těhotenství dochází k nedostatku kyseliny listové. U některých antiepileptik, jako je karbamazepin, bylo hlášeno snížení hladiny folátu v séru. Tento nedostatek může přispívat ke zvýšení incidence vrozených vad u potomků léčených epileptikem. Před a v průběhu těhotenství se doporučuje doplňovat kyselinu listovou. Za účelem prevence poruch krvácivosti u potomků se také doporučuje podávat matce v posledních týdnech těhotenství a poté i novorozencům vitamin K1.

U novorozence

V několika případech se u novorozence objevily křeče a/nebo dechový útlum spojené s užíváním přípravku Tegretol CR a jiných antiepileptik matkou. Po užívání přípravku Tegretol CR matkou bylo také hlášeno několik případů zvracení, průjmu a/nebo sníženého příjmu mléka novorozencem. Tyto reakce mohou být způsobeny neonatálním syndromem z vysazení.

Ženy ve fertilním věku a antikoncepční opatření

Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu a dostatečně porozumět riziku možného poškození plodu při užívání karbamazepinu v těhotenství, a o tom, jak je důležité plánovat případné těhotenství. U žen ve fertilním věku se musí před zahájením léčby karbamazepinem zvážit provedení těhotenského testu.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce (viz bod 4.5), a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce. Musí se používat alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (jako je nitroděložní tělíčko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce se musí u každého případu posuzovat individuální okolnosti a do diskuse zapojit i pacientku.

Kojení

Karbamazepin prostupuje do mateřského mléka (asi 25 až 60 % plazmatické koncentrace). Přínos kojení by měl být zvážen vzhledem k malé možnosti nepříznivého vlivu na dítě. Ženy užívající Tegretol CR mohou kojit své děti za předpokladu, že u dítěte bude sledována možnost výskytu nežádoucích účinků (např. nadměrná spavost, alergické kožní reakce). U novorozenců exponovaných karbamazepinu prenatálně a/nebo během kojení byla hlášena cholestatická hepatitida. Proto je třeba kojené děti matek léčených karbamazepinem pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích hepatobiliárních účinků.

Fertilita

Byly hlášeny ojedinělé případy zhoršení mužské plodnosti a/nebo abnormální spermatogeneze.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientova schopnost reakce může být zhoršena zdravotním stavem majícím za následek záchvaty a nežádoucími účinky zahrnujícími závratě, ospalost, ataxii, diplopii, zhoršenou akomodaci a rozmazané vidění, hlášenými při užívání přípravku Tegretol CR, a to především na počátku léčby nebo při úpravě dávkování. Lékař proto musí individuálně posoudit, zda je pacient schopen tuto činnost vykonávat.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zvláště na počátku léčby a/nebo pokud je dávka příliš vysoká anebo pacient starší, může dojít k určitým typům nežádoucích účinků zahrnujících např. reakce CNS (závratě, bolest hlavy, ataxii, ospalost, únavu, diplopii), gastrointestinální poruchy (nauzea, zvracení) a alergické kožní reakce.

Na dávce závislé nežádoucí účinky se obvykle zmírní v průběhu několika dnů, buď samovolně, nebo po přechodném snížení dávky. Výskyt nežádoucích účinků na CNS může být projevem relativního předávkování anebo význačného kolísání plazmatických hladin. V těchto případech se doporučuje plazmatické hodnoty monitorovat.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků sestavený z klinických studií a spontánních hlášení

Nežádoucí účinky z klinických studií jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů klasifikace MedDRA. V každé třídě jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou řazeny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Kromě toho je odpovídající kategorie četnosti pro každý nežádoucí účinek uvedena na základě následující konvence (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Není známo: Reaktivace infekce vyvolané lidským herpesvirem 6.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Leukopenie.

Časté: Trombocytopenie, eozinofilie.

Vzácné: Leukocytóza, lymfadenopatie.

Velmi vzácné: Agranulocytóza, aplastická anemie, pancytopenie, čistá aplazie červených krvinek, anemie, megaloblastická anemie, retikulocytóza, hemolytická anemie.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Zpožděná multiorgánová hypersenzitivní porucha s horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopenií, eozinofilií, hepatosplenomegalií, abnormálními funkčními testy jater a syndrom mizejících žlučových cest (zánik a úbytek intrahepatálních žlučových cest) vyskytující se v různých kombinacích. Mohou být postiženy i jiné orgány (např. plíce, ledviny, pankreas, myokard, střeva).

Velmi vzácné: Anafylaktická reakce, angioedém, hypogamaglobulinemie.

Není známo: Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS).

Endokrinní poruchy

Časté: Otok, retence tekutin, zvýšení tělesné hmotnosti, hyponatremie a snížení osmolarity krve vzhledem k účinku obdobnému antidiuretickému hormonu (ADH), který vede v řídkých případech k intoxikaci vodou doprovázené letargií, zvracením, bolestí hlavy, zmateností, neurologickými obtížemi.

Velmi vzácné: Galaktorea, gynekomastie.

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: Nedostatek folátu, snížená chuť k jídlu.

Velmi vzácné: Akutní porfyrie (akutní intermitentní porfyrie a porphyria variegata), neakutní porfyrie (porphyria cutanea tarda).

Není známo: Hyperamonemie.

Psychiatrické poruchy

- Vzácné: Halucinace (vizuální nebo zvukové), deprese, agrese, agitovanost, neklid, zmatenost.
Velmi vzácné: Aktivace psychózy.

Poruchy nervového systému

- Velmi časté: Ataxie, závrať, somnolence.
Časté: Diplopie, bolest hlavy.
Méně časté: Abnormální nedobrovolné pohyby (např. třes, asterixis, dystonie, tiky), nystagmus.
Vzácné: Dyskineze, poruchy pohybů očí, poruchy řeči (např. dysartrie, nezřetelná řeč), choreoatetóza, periferní neuropatie, parestzie, paréza.
Velmi vzácné: Neuroleptický maligní syndrom, aseptická meningitida s myoklonem a periferní eozinofilií, porucha chuti.
Není známo: Porucha paměti.

Poruchy oka

- Časté: Poruchy akomodace (např. rozmazané vidění).
Velmi vzácné: Zákal oční čočky, konjunktivitida.

Poruchy ucha a labyrintu

- Velmi vzácné: Poruchy sluchu, např. tinitus, hyperakuze, hypoakuze, změněná intenzita vnímání.

Srdeční poruchy

- Vzácné: Poruchy srdeční vodivosti.
Velmi vzácné: Arytmie, atrioventrikulární blok se synkopou, bradykardie, městnavé srdeční selhání, zhoršení onemocnění koronárních arterií.

Cévní poruchy

- Vzácné: Hypertenze nebo hypotenze.
Velmi vzácné: Selhání oběhu, embolie (např. plicní embolie), tromboflebitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- Velmi vzácné: Plicní hypersenzitivita charakterizovaná např. horečkou, dyspnoe, intersticiálním zánětem plic nebo pneumonií.

Gastrointestinální poruchy

- Velmi časté: Zvracení, nauzea.
Časté: Sucho v ústech.
Méně časté: Průjem, zácpa.
Vzácné: Bolest břicha.
Velmi vzácné: Pankreatitida, glositida, stomatitida.
Není známo: Kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest

- Vzácné: Hepatitida cholestatického, parenchymálního (hepatocelulárního) nebo smíšeného typu, syndrom mizejících žlučovodů, žloutenka.
Velmi vzácné: Jaterní selhání, granulomatózní onemocnění jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- Velmi časté: Kopřivka, která může být těžká, alergická dermatitida.
Méně časté: Exfoliativní dermatitida.
Vzácné: Systémový lupus erythematoses, svědění.
Velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza, fotosenzitivní reakce, erythema multiforme, erythema nodosum,

Není známo:	porucha pigmentace, purpura, akné, nadměrné pocení, alopecie; hirsutismus. Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), lichenoidní keratóza, onychomadéza (úplná ztráta nehtů).
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Vzácné:	Svalová slabost.
Velmi vzácné:	Poruchy kostního metabolismu (snížení hladiny kalcia v plazmě a 25-hydroxycholecalciferolu v krvi), které vede k osteomalacii/osteoporóze, artralgie, myalgie, svalové křeče.
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi vzácné:	Tubulointericiální nefritida, selhání ledvin, poškození ledvin (např. albuminurie, hematurie, oligurie a zvýšení močoviny v krvi/azotemie), zadržování moče, časté močení.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné:	Sexuální dysfunkce/erекtilní dysfunkce, abnormální spermatogeneze (se sníženým počtem spermií a/nebo pohyblivostí).
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava.
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení gama-glutamyltransferázy (kvůli indukci jaterních enzymů), obvykle klinicky nevýznamné.
Časté:	Zvýšení alkalické krevní fosfatázy.
Méně časté:	Zvýšení transamináz.
Velmi vzácné:	Zvýšení nitroočního tlaku, zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení lipoproteinu o vysoké hustotě, zvýšené krevní triglyceridy. Abnormální testy štítné žlázy: snížený L-thyroxin (volný thyroxin, thyroxin, trijodthyronin) a zvýšená hladina hormonu stimulujícího činnost štítné žlázy v krvi, obvykle bez klinických projevů, zvýšený prolaktin v krvi.
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo:	Pád (spojený s léčbou přípravkem Tegretol CR vyvolanou ataxií, závratěmi, somnolencí, hypotenzí, stavem zmatenosti, sedací) (viz bod 4.4).

* v některých asijských zemích výskyt hlášen také jako vzácný, viz též bod 4.4

Přibývá důkazů o souvislosti mezi genetickými markery a výskytem kožních nežádoucích účinků jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léky vyvolaná vyrážka s eozinofilií (DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) a makulopapulózní vyrážka. U pacientů japonského a evropského původu bylo hlášení těchto reakcí spojeno s užíváním karbamazepinu a přítomností alely HLA-A*3101.

U pacientů čínského (národnost Han) a thajského původu a u některých dalších asijských populací byla prokázána silná souvislost mezi přítomností alely HLA-B*1502 a Stevensovým-Johnsonovým syndromem a toxickou epidermální nekrolýzou (pro více informací viz body 4.2 a 4.4).

U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Tegretol CR byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým Tegretol CR ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování obvykle zahrnují centrální nervovou soustavu, kardiovaskulární systém, dýchací systém a nežádoucí účinky uvedené v bodě 4.8.

Centrální nervový systém: útlum CNS, dezorientace, snížená úroveň vědomí, ospalost, agitovanost, halucinace, kóma, rozmazané vidění, setřelá řeč, dysartrie, nystagmus, ataxie, dyskineze, na počátku hyperreflexie, později hyporeflexie, konvulze, psychomotorické poruchy, myoklonus, hypotermie, mydriáza.

Dýchací systém: útlum dechu, edém plic.

Kardiovaskulární systém: tachykardie, hypotenze, někdy hypertenze, poruchy srdeční vodivosti s prodloužením komplexu QRS, synkopy v souvislosti se srdeční zástavou.

Gastrointestinální systém: zvracení, zpomalená žaludeční pasáž, snížení střevní motility.

Muskuloskeletální systém: byly hlášeny případy rhabdomyolýzy ve spojitosti s karbamazepinovou toxicitou.

Ledvinné funkce: retence moči, oligurie nebo anurie, retence tekutin, otrava vodou vzhledem k antidiuretickému účinku karbamazepinu.

Laboratorní nálezy:

Hyponatremie, možná metabolická acidóza, možná hyperglykemie, zvýšení svalové kreatininfosfokinázy.

Léčba:

Neexistuje specifické antidotum.

Postup léčby je určován klinickým stavem pacienta, je nutná hospitalizace.

Stanovení plazmatických hladin na potvrzení otravy karbamazepinem a upřesnění stupně předávkování.

Vyprázdnění žaludku, žaludeční laváž a podání aktivního uhlí. Opožděný výplach žaludku může vést k opožděné absorpci, což může mít za následek relaps během rekonvalescence. Podpůrná lékařská péče na jednotce intenzivní péče s monitorováním kardiálních funkcí a pečlivá korekce elektrolytové nerovnováhy.

Speciální doporučení:

Doporučuje se užití hemoperfuze přes aktivní uhlí. Pokud není dostupná, může být alternativně použita i hemodialýza. Relaps nebo zhoršení příznaků je nutné předvídat 2. a 3. den vzhledem k opožděné resorpci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, antikonvulsiva, ATC kód: N03AF01

Antiepileptický, neurotropní, psychotropní derivát dibenzazepinu.

Mechanismus účinku

Mechanismus působení léčivé látky přípravku Tegretol CR, karbamazepinu, není zcela objasněn. Karbamazepin stabilizuje hyperexcitované nervové membrány, zabraňuje opakovaným neuronálním výbojům a snižuje synaptické rozšiřování excitačních impulsů. Blokáda napětí senzitivních sodíkových kanálků může být jedním z hlavních nebo dokonce hlavním primárním mechanismem působení karbamazepinu.

Farmakodynamické účinky

Výše zmíněné účinky, stejně jako tlumivý vliv karbamazepinu na přeměnu katecholaminů a uvolňování glutamátu, by mohly být důsledkem tohoto primárního efektu. Zatímco snížení uvolňování glutamátu a

stabilizace neuronálních membrán může být zodpovědná za antiepileptický efekt, brzdící vliv na obrat dopaminu a noradrenalinu by mohl být zodpovědný za antimanické vlastnosti karbamazepinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Do spektra antiepileptického působení přípravku Tegretol CR patří parciální nebo generalizované křeče s nebo bez sekundární generalizace, generalizované tonicko-klonické záchvaty nebo jejich smíšené formy.

Klinické studie uvádějí, že Tegretol CR podávaný jako monoterapie pacientům s epilepsií, zvláště dětem a adolescentům, má psychotropní působení, včetně pozitivního vlivu na symptomy úzkosti a deprese a způsobuje pokles dráždivosti a agresivity. Pokud se týče kognitivní a psychomotorické výkonnosti, uvádějí některé studie neprůkazné nebo negativní výsledky závislé také na velikosti podané dávky. V jiných studiích byl naopak pozorován příznivý vliv na pozornost, kognitivní výkonnost a paměť.

Jako **neurotropní látka** je Tegretol CR klinicky účinný při řadě neurologických poruch. Při idiopatické neuralgii trigeminu zabraňuje paroxysmálním záchvatům bolesti u idiopatické a sekundární neuralgie trigeminu; navíc je používán k úlevě od neuralgických bolestí za různých podmínek včetně tabes dorsalis, posttraumatických parestezií, postherpetických neuralgií; při syndromu odnětí alkoholu zvyšuje snížený křečový práh a zlepšuje kareční příznaky (např. hyperexcitabilitu, třes, zhoršenou chůzi); u diabetes insipidus centralis snižuje Tegretol CR objem moče a zmírňuje pocit žízně.

Ukázalo se, že jako **psychotropní látka** je Tegretol CR klinicky účinný při afektivních poruchách, tj. při léčbě mánie, prevenci afektivních bipolárních poruch, pokud je podáván buď jako monoterapie nebo v kombinaci s velkými trankvilizéry, antidepresivy nebo lithiem, je účinný u schizoafektivních poruch a excitovaných manických stavů v kombinaci s jinými neuroleptiky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Karbamazepin je z tablet absorbován téměř úplně, ale relativně pomalu. Po jednorázovém podání je vrcholu plazmatické koncentrace dosaženo v průběhu 12 hodin, po jednorázovém podání dávky 400 mg karbamazepinu (tablety) je průměrný vrchol plazmatické koncentrace nezměněného karbamazepinu přibližně 4,5 µg/ml.

Když se podávají tablety CR jednorázově nebo i v opakovaných dávkách, vrchol plazmatické koncentrace léčivé látky je o 25 % nižší, než je tomu u konvenčních tablet. Vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo během 24 hodin. CR tablety poskytují statisticky významné snížení tzv. *fluktuálního indexu*, ale ne signifikantní pokles C_{min} v rovnovážném stavu. Fluktuační plazmatických koncentrací při dávkovacím schématu dvakrát denně je nízká. Biologická dostupnost tablet přípravku Tegretol CR je asi o 15 % nižší než u jiných perorálních forem.

Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace karbamazepinu se dosáhne během 1 až 2 týdnů, závisí to však na autoindukci karbamazepinem a heteroindukci ostatními enzymaticky působícími léky, stejně tak jako na stavu pacienta před léčbou, dávce a době trvání léčby.

Koncentrace karbamazepinu v plazmě v rovnovážném stavu považované za „terapeutické rozmezí“ se intraindividuálně velmi liší: u většiny pacientů je rozmezí 4 až 12 µg/ml, což odpovídá 17 až 50 µmol/l. Koncentrace karbamazepin-10,11-epoxidu (farmakologicky aktivního metabolitu): asi 30 % hladiny karbamazepinu.

Požítí potravy významně neovlivňuje rychlost ani míru absorpce u žádné z lékových forem.

Distribuce

Za předpokladu úplné absorpce karbamazepinu se distribuční objem pohybuje v rozmezí 0,8 - 1,9 l/kg. Karbamazepin prochází placentární bariérou.

Karbamazepin se váže na plazmatické bílkoviny ze 70 až 80 %. Koncentrace nezměněné substance v mozkomíšním moku a slinách odpovídá množství, které se neváže na plazmatické bílkoviny (tj. 20 až 30 % plazmatické koncentrace). Koncentrace v mateřském mléce odpovídají 25 až 60 % plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Karbamazepin se metabolizuje v játrech. Nejvýznamnější cestou biotransformace je epoxidace, během které vzniká 10,11-transdiolový derivát a jeho glukuronid jako hlavní metabolity. Cytochrom P450 3A4 je hlavní izoenzym odpovědný za tvorbu farmakologicky aktivního karbamazepin-10,11-epoxidu. 9-hydroxy-metyl-10-karbamoyl akridin je minoritní metabolit spojený s touto cestou. Po jednorázové perorální dávce

karbamazepinu se 30 % objeví v moči jako výsledné produkty epoxidového metabolismu. Další významné transformační procesy karbamazepinu vedou k různým monohydroxy sloučeninám a k N-glukuronidu karbamazepinu, který vzniká pomocí UGT2B7.

Eliminace

Poločas vylučování nezměněného karbamazepinu je v průměru 36 hodin po jednorázové perorální dávce, zatímco po opakovaném podání je v průměru 16 až 24 hodin (autoindukce jaterního monooxidázového systému) a závisí na délce trvání medikace. U pacientů, kteří jsou na souběžné terapii jinými jaterními enzymaticky působícími látkami (např. fenytoin, fenobarbital), je poločas vylučování v průměru 9 až 10 hodin. Průměrný poločas vylučování metabolitu 10,11-epoxidu z plazmy je okolo 6 hodin po jednorázově podané dávce epoxidu samotného.

Po jednorázové dávce 400 mg karbamazepinu je 72 % vyloučeno močí a 28 % stolicí. Močí se vylučuje okolo 2 % v nezměněné formě, 1 % epoxidu jako farmakologicky účinného metabolitu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace (do 18 let)

Vzhledem ke zvýšené eliminaci karbamazepinu u dětí mohou být u nich nutné vyšší dávky než u dospělých v přepočtu mg léku na kg tělesné hmotnosti.

Starší pacienti (od 65 let)

Nejsou doklady o tom, že by se farmakokinetika karbamazepinu u starších osob lišila od farmakokinetiky u mladších dospělých.

Porucha funkce jater nebo ledvin

O farmakokinetice karbamazepinu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou údaje dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka, které by vyplývalo z konvenčních studií toxicity po jednorázové a opakované dávce, ze studií genotoxicity nebo studií kancerogenity. Nicméně studie na zvířatech dostatečně nevyloučily teratogenní účinky karbamazepinu.

Teratogenita

U zvířat (myši, potkanů a králíků) došlo po perorálním podávání karbamazepinu během organogeneze v denních dávkách toxických pro matku (více než 200 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 10 až 20krát vyšší dávky, než jsou obvyklé dávky v humánní medicíně) ke zvýšení embryonální mortality. Při dávkách 300 mg/kg/den došlo u potkanů k potratům. Při dávkách toxických pro matku byla u fetů potkanů pozorována retardace růstu. U těchto tří druhů zvířat nebyl pozorován teratogenní účinek, ačkoli v jedné studii na myších karbamazepin (40 - 240 mg/kg/den per os) způsobil defekty (především dilataci mozkových komor) u 4,7 % plodů ve srovnání s kontrolní skupinou 1,3 %.

U potkanů, kterým byl po dobu dvou let podáván karbamazepin, stoupl výskyt hepatocelulárního nádoru jater u samic a benigních nádorů varlat u samců. Neexistuje žádný důkaz o tom, že by tato pozorování měla jakoukoli relevanci k terapeutickému použití karbamazepinu u člověka. Bakteriální a savčí studie mutagenity daly negativní výsledky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, disperze ethylcelulosity 30%, mastek, kopolymer ethylakrylátu a methyl-methakrylátu 7:3 disperze 30%, sodná sůl karmelosy, granulovaná mikrokrytalická celuloza, červený oxid železitý, žlutý oxid železitý, glyceromakrogol-40-hydroxystearát, oxid titaničitý, hypromelosa.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al/Super triplex blistr, krabička.

Velikost balení:

TEGRETOL CR 200 mg: 50 tablet s prodlouženým uvolňováním

TEGRETOL CR 400 mg: 30 tablet s prodlouženým uvolňováním

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tegretol CR 200 mg: 21/194/88-A/C

Tegretol CR 400 mg: 21/194/88-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 1988

Datum posledního prodloužení registrace: 27. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 7. 2023