

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KARBALEX 600 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 600 mg karbamazepin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz-hafif sarımsı, yuvarlak, haç şeklinde çizgili, düz tablet.

Tabletler iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi jeneralize tonik – klonik ve kısmi nöbet türleri KARBALEX 600 mg uzatılmış salımlı tablet, yeni tanı konmuş epilepsili hastalarda ve kontrol edilemeyen hastalarda veya mevcut anti-konvülsan tedaviyi tolere edemeyen hastalarda endikedir.

Not: Karbamazepin genellikle absans ve miyoklonik nöbetlerde etkili değildir. Ayrıca anekdotsal kanıtlar, atipik absans olan hastalarda nöbet alevlenmesinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Trigeminal nevraljinin paroksizmal ağrısı.

Lityum tedavisine yanıt vermeyen bipolar bozukluğu olan hastaların profilaksisi amacıyla.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Daha düşük doz gereksinimlerinde KARBALEX 300 mg uzatılmış salımlı tablet mevcuttur.

Karbamazepin uzatılmış salımlı tabletler ağızdan, genellikle ikiye bölünmüş dozlarda verilir.

Nihai doz ayarlaması her zaman bireysel hastadaki klinik cevaba bağlı olmalıdır. Tedaviye başlarken, günde bir veya iki kez 150 mg önerilir. Bunu, en iyi yanıt elde edilene kadar, genellikle günde 750-1.200 mg olmak üzere yavaş yavaş doz artışı takip edebilir. Bazı durumlarda, günde 1.500 mg veya hatta 1950 mg gerekli olabilir. Karbamazepin yemek sırasında, sonrasında veya yemek aralarında alınabilir. Karbamazepin uzatılmış salımlı tabletler çiğnenmemeli, biraz sıvı ile alınmalıdır, örn. bir bardak su. Etkin maddenin, uzatılmış salımlı tabletlerden yavaş, kontrollü salınımının bir sonucu olarak, günde iki kez alınacak şekilde tasarlanmıştır.

Tedaviye başlamaya karar vermeden önce, Human lökosit antijen (HLA) B1502 aleline sahip etnik kökenlerde karbamazepin ile Stevens-Johnson Sendromu (SJS) gelişme riski yüksek olduğundan, Han Çinlileri ve Tayland kökenli hastalar mümkün olduğunda bu alel yönünden taranmalıdır (Bölüm 4.4'teki genetik testler ve kutanöz reaksiyonlar hakkındaki bilgilere bakın).

1. Epilepsi

Karbamazepin dozu, nöbetlerin yeterli kontrolünü sağlamak için her bir hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Plazma seviyelerinin belirlenmesi, optimum dozajın belirlenmesine yardımcı olabilir.

Epilepsi tedavisinde, karbamazepin dozu genellikle yaklaşık 4 ila 12 mikrogram/mL (17 ila 50 mikromol/litre) toplam plazma karbamazepin konsantrasyonları gerektirir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Erişkinlerde: Kademeli olarak artan bir dozaj şemasının kullanılması ve bunun hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanması tavsiye edilir.

Yaşlı popülasyon (65 yaş ve üzeri): İlaç etkileşim potansiyeli nedeniyle, karbamazepin dozu yaşlı hastalarda dikkatli seçilmelidir.

Çocuklar ve adölesanlar: Kademeli olarak artan dozaj şemasının kullanılması ve bunun hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanması tavsiye edilmektedir.

Genel dozaj birkaç bölünmüş dozda günde vücut ağırlığı başına 10-20 mg/kg'dır.

Mümkün olduğunda, karbamazepin tek ilaç anti-epileptik ajanı olarak kullanılmalıdır, ancak politerapide kullanılıyorsa, aynı artan dozaj modeli tavsiye edilir.

Mevcut antiepileptik tedaviye karbamazepin eklendiğinde, bu, diğer antiepileptiklerin dozları sürdürülürken veya gerekirse uyarlanırken kademeli olarak yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

2. Trigeminal nevralji ve diğer deafferentasyon ağrıları

Karbamazepinin bireysel dozaj gereksinimleri, hastanın yaşına ve kilosuna bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Başlangıç dozunun küçük olması önerilir, ancak bazı hastalarda tedavinin başlarında yüksek doz gerekebilir. Yaşlı hastalarda günde iki kez 150 mg'lık bir başlangıç dozu önerilir.

Olağan doz günde 3 ile 4 kez 150 mg'dır, ancak günde 1.500 mg karbamazepin gerektiren bazı durumlarda tatmin edici bir klinik yanıt alınana kadar doz kademeli olarak artırılabilir. 150 ile 300 mg'lık başlangıç dozu, ağrıdan kurtuluncaya kadar (normalde günde 3 ile 4 kez 150 mg) günlük olarak yavaşça yükseltilmelidir. Dozaj daha sonra kademeli olarak mümkün olan en düşük idame seviyesine düşürülmelidir. Önerilen maksimum doz 1.200 mg/gün'dür. Ağrı giderildiğinde, başka bir atak meydana gelene kadar tedaviyi kademeli olarak kesmek için girişimlerde bulunulmalıdır.

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri):

İlaç etkileşimleri ve farklı antiepileptik ilaçların farmakokinetiği nedeniyle karbamazepin dozu yaşlı hastalarda dikkatli seçilmelidir.

Yaşlı hastalarda, doz ağrıdan kurtuluncaya kadar günlük olarak yavaşça yükseltilmelidir (normalde günde 3 ila 4 kez 150 mg). Dozaj daha sonra kademeli olarak mümkün olan en düşük idame seviyesine düşürülmelidir. Önerilen maksimum doz 1.200mg/gün'dür. Ağrı giderildiğinde, başka bir atak ortaya çıkana kadar tedaviyi kademeli olarak kesmek için girişimlerde bulunulmalıdır.

3. Lityuma yanıt vermeyen hastalarda manik-depresif (bipolar) hastalığın profilaksisi

Bölünmüş dozlar halinde günlük 150 ile 300 mg'lık başlangıç dozu, semptomlar kontrol edilene kadar kademeli olarak artırılır veya bölünmüş dozlar halinde verilen toplam 1.500 mg'a ulaşılır. Normal dozaj aralığı, bölünmüş dozlar halinde verilen günlük 300 ile 600 mg'dır.

Uygulama şekli

KARBALEX'i yemek sırasında veya sonrasında alınabilir. Tabletler, bir içecek ile yutulabilir. Tabletlerin özel "kontrollü salım" sistemlerini etkileyeceği için ezilmemeli, çiğnenmemeli veya emilmemelidir. Tabletler, çentik ile eşit dozlara bölünebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda karbamazepinin farmakokinetiği hakkında veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

İlaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle, yaşlı hastalarda karbamazepin dozu dikkatle seçilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

5 yaşa kadar	Karbamazepin kullanımı önerilmemektedir
5-10 yaş	300-600 mg/gün
10-15 yaş	600-900 mg/gün
>15 yaş	1.200 mg/gün

Önerilen maksimum doz

6 yaşına kadar:	35 mg/kg/gün
6-15 yaş:	900 mg/gün
>15 yaş:	1.200 mg/gün.

4.3. Kontrendikasyonlar

Karbamazepine veya yapısal olarak ilişkili ilaçlara (örn. trisiklik antidepresanlar) veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık

Atriyoventriküler iletim defekti olan, kemik iliği depresyonu öyküsü olan veya hepatik porfiri (örn. akut intermitan porfiri, variegate porfiris, kutanea tarda porfiris) öyküsü olan hastalar

Karbamazepinin monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) ile kombinasyon halinde kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Hematolojik etkiler

Agranülositoz ve aplastik anemi karbamazepin ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu hastalıkların insidansının çok düşük olması nedeniyle karbamazepin için anlamlı risk tahminleri elde etmek zordur. Genel olarak tedavi edilmeyen popülasyondaki genel risk, agranülositoz için yılda milyonda 4,7 kişi ve aplastik anemi için yılda milyonda 2,0 kişi olarak tahmin edilmiştir.

Azalmış trombosit veya beyaz kan hücresi sayımları, bazen sık sık karbamazepin kullanımı ile bağlantılı olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, trombositler (muhtemelen retikülositler ve serum demiri) dahil olmak üzere tedavi öncesi tam kan sayımları temel olarak ve sonrasında periyodik olarak alınmalıdır.

Hastalar ve yakınları, olası bir hematolojik problemin göstergesi olan erken toksik belirti ve semptomların yanı sıra dermatolojik veya hepatik reaksiyon semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Ateş, boğaz ağrısı, döküntü, ağızda ülser, kolay morarma, peteşiyal veya purpurik kanama gibi reaksiyonlar ortaya çıkarsa hastaya derhal doktoruna başvurması tavsiye edilmelidir.

Tedavi sırasında beyaz kan hücresi veya trombosit sayısı kesinlikle düşükse veya azalmışsa, hasta ve tam kan sayımı yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8 “İstenmeyen Etkiler”). Ancak hastada şiddetli, ilerleyici veya ateş, boğaz ağrısı gibi klinik belirtilerin eşlik ettiği lökopeni gelişirse karbamazepin tedavisi kesilmelidir. Belirgin kemik iliği depresyonu olduğuna dair herhangi bir kanıt ortaya çıkarsa, karbamazepin kesilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce ve özellikle karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda ve yaşlı hastalarda periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu veya akut karaciğer hastalığı durumlarında ilaç derhal kesilmelidir.

Karbamazepin alan hastalarda bazı karaciğer fonksiyon testleri özellikle gama glutamil transferaz anormal bulunabilir. Bu muhtemelen hepatik enzim indüksiyonundan kaynaklanmaktadır. Enzim indüksiyonu ayrıca alkalik fosfatazda hafif yükselmelere neden olabilir. Hepatik metabolizma yeteneğinin artması karbamazepinin kesilmesi için gösterge değildir.

Karbamazepine karşı ciddi hepatik reaksiyonlar çok nadir meydana gelir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya aktif karaciğer hastalığının belirti ve semptomlarının gelişimi acilen değerlendirilmeli ve değerlendirmenin sonucuna kadar karbamazepin askıya alınmalıdır.

Çeşitli endikasyonlarda anti-epileptik ajanlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Anti-epileptik ilaçlarla ilgili randomize, plasebo kontrollü çalışmaların bir meta analizi, intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artış olduğunu da göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler karbamazepin riskinde artış olasılığını dışlamamaktadır.

Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışları açısından izlenmeli ve uygun tedavi düşünülmelidir. Hastalara (ve hasta bakıcılarına), intihar eğilimi veya davranış belirtileri ortaya çıkarsa tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Toksik epidermal nekroliz (TEN: Lyell sendromu olarak da bilinir) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) dahil olmak üzere ciddi dermatolojik reaksiyonlar karbamazepin ile çok nadiren bildirilmiştir. Ciddi dermatolojik reaksiyonları olan hastaların hastaneye yatırılması gerekebilir çünkü bu durumlar yaşamı tehdit edebilir ve ölümcül olabilir. SJS/TEN vakalarının çoğu, karbamazepin ile tedavinin ilk birkaç ayında ortaya çıkar. Bu reaksiyonların, ağırlıklı olarak Kafkas nüfusuna sahip ülkelerde 10.000 yeni kullanıcıda 1 ila 6'sında meydana geldiği tahmin edilmektedir. Şiddetli cilt reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar (örn. SJS, Lyell sendromu/TEN) ortaya çıkarsa, karbamazepin derhal kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

Kutanoz reaksiyonlar

Karbamazepin tedavisi sırasında toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) dahil ciddi ve bazen fatal olabilen dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonların, ağırlıklı olarak Kafkas kökenli ülkelerde 10.000 yeni kullanıcıda 1-6 oranında meydana geldiği tahmin edilmektedir, ancak bazı Asya ülkelerinde riskin yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Hastaları immün aracılı advers reaksiyonlara yatkın hale getirmede farklı HLA alellerinin rolüne dair artan kanıtlar vardır (bkz. Bölüm 4.2).

HLA-B*1502 alleli ile ilişki - Han Çinlileri, Taylandlılar ve diğer Asya toplumlarında

Han Çin ve Tayland kökenli hastalarda yapılan retrospektif çalışmalar, karbamazepin ile ilişkili SJS/TEN cilt reaksiyonları geliştirme riski ile bu hastalarda İnsan Lökosit Antijeni (HLA) B*1502 alelinin varlığı arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. HLA-B*1502 taşıyıcı prevalansı, Han Çin popülasyonlarında ve Tayland popülasyonlarında yaklaşık %10'dur. Mümkün olduğunda, bu bireyler karbamazepin tedavisine başlamadan önce bu alel için taranmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Bu kişilerin testleri pozitif çıkarsa, başka bir tedavi seçeneği olmadıkça karbamazepin başlanmamalıdır. HLA-B*1502 için negatif olduğu bulunan test edilmiş hastalarda, reaksiyonlar yine de çok nadiren meydana gelebilse de, düşük SJS riski vardır.

Diğer Asya popülasyonlarında ciddi karbamazepin ile ilişkili TEN/SJS riskinin arttığını gösteren bazı veriler vardır. Bu alelin diğer Asya popülasyonlarındaki prevalansı nedeniyle (örneğin, Filipinler ve Malezya'da %15'in üzerinde), HLA-B*1502'nin varlığı için risk altındaki popülasyonlarda genetik olarak test yapılması düşünülebilir.

HLA-B*1502 alelinin yaygınlığı, örneklenen Avrupa kökenli, Afrikalı, İspanyol kökenli popülasyonlarda ve Japon ve Korelilerde (< %1) ihmal edilebilir düzeydedir.

HLA-A*3101 alleli ile ilişki – Avrupa ve Japon toplumlarında

Avrupa kökenli insanlarda ve Japonlarda HLA-A*3101'in, SJS, TEN, eozinofilili ilaç döküntüsü (DRESS) veya daha az şiddetli akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve makülopapüler döküntü dahil karbamazepinin neden olduğu kutanoz advers ilaç reaksiyonları riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren bazı veriler vardır (bkz. Bölüm 4.8).

HLA-A*3101 alelinin sıklığı etnik popülasyonlar arasında büyük farklılıklar gösterir. HLA-A*3101 alelinin prevalansı Avrupa popülasyonlarında %2 ila %5 ve Japon popülasyonunda yaklaşık %10'dur.

HLA-A*3101 alelinin varlığı, genel popülasyonda %5.0 olan karbamazepin kaynaklı kutanoz reaksiyonlar (çoğunlukla daha az şiddetli) riskini Kuzey Avrupa kökenli denekler arasında %26.0'a yükseltebilirken, yokluğu riski %5,0'dan %3,8'e düşürebilir.

Karbamazepin tedavisine başlamadan önce HLA-A*3101 taraması bir önerisini destekleyen veriler yetersizdir.

Avrupa kökenli veya Japon kökenli hastaların HLA-A*3101 aleli için pozitif olduğu biliniyorsa, faydaların riskleri aştığı düşünülüyorsa karbamazepin kullanımı düşünülebilir.

Diğer dermatolojik reaksiyonlar

Hafif cilt reaksiyonları örn. izole maküler veya makülopapüler ekzantem de meydana gelebilir ve çoğunlukla geçicidir ve tehlikeli değildir. Genellikle ya tedavinin devamı sırasında ya da dozajın azaltılmasını takiben birkaç gün ya da hafta içinde kaybolurlar. Bununla birlikte, daha ciddi cilt reaksiyonlarının erken belirtilerini hafif geçici reaksiyonlardan ayırt etmek zor olabileceğinden, sürekli kullanımla reaksiyon kötüleşirse ilacın derhal kesilmesi düşünülerek hasta yakın gözetim altında tutulmalıdır.

HLA-B*1502 alelinin, antikonvülzan aşırı duyarlılık sendromu veya ciddi olmayan döküntü (makülopapüler döküntü) gibi karbamazepin kaynaklı daha az şiddetli advers kutanöz reaksiyon riskini öngördüğü bulunmamıştır.

Aşırı duyarlılık

Karbamazepin ile döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi raporları dahil olmak üzere Sınıf I (ani) aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bir hastada karbamazepin tedavisinden sonra bu reaksiyonlar gelişirse, ilaç kesilmeli ve alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Karbamazepin, Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Birlikte İlaç Döküntüsü (DRESS), DRESS ile ilişkili HHV6 reaktivasyonu, ateş, döküntü, vaskülit, lenfadenopati, psödolenfoma, artralji, lökopeni, eozinofili, hepato-splenomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve safra kanalı kaybolması sendromu (intrahepatik safra kanallarının yıkımı ve kaybolması) gibi çeşitli kombinasyonlarda ortaya çıkabilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Diğer organlar da etkilenebilir (örn. akciğerler, böbrekler, pankreas, miyokard, kolon) (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Genel olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, karbamazepin derhal kesilmelidir.

Karbamazepine aşırı duyarlılık reaksiyonları sergileyen hastalar, bu hastaların %25-30'unun oksakarbazepin ile aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Karbamazepin ve aromatik antiepileptik ilaçlar (örn. fenitoin, primidon ve fenobarbital) arasında çapraz aşırı duyarlılık oluşabilir.

Karbamazepin, tipik veya atipik absansları içeren mikst nöbetleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tüm bu koşullarda, karbamazepin nöbetleri şiddetlendirebilir. Nöbetlerin alevlenmesi durumunda karbamazepin kesilmelidir.

Oral bir formülasyondan fitillere geçiş sırasında nöbet sıklığında bir artış meydana gelebilir.

Doz azaltma ve yoksunluk etkileri

Karbamazepinin aniden kesilmesi nöbetleri hızlandırabilir, bu nedenle kademeli olarak kesilmelidir. Epilepsili bir hastada karbamazepin tedavisinin aniden kesilmesi gerekiyorsa, gerekirse başka bir anti-epileptik ilaca geçiş uygun bir ilaç desteği altında yapılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Karbamazepin, hamilelik sırasında uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Karbamazepine doğum öncesi maruziyet, majör konjenital malformasyon ve diğer advers gelişimsel sonuçların riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.6).

Alternatif uygun tedavi seçenekleri dikkatle değerlendirildikten sonra yararın riskinden daha ağır bastığına karar verilmedikçe, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda karbamazepin kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, hamilelikleri sırasında karbamazepin almaları durumunda fetüs üzerindeki potansiyel risk konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadında karbamazepin tedavisine başlamadan önce gebelik testi yapılması düşünülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonraki iki hafta boyunca etkili doğum kontrolü kullanılmalıdır. Enzim indüksiyonu nedeniyle,

karbamazepin hormonal kontraseptiflerin terapötik etkisinin başarısız olmasına neden olabilir, bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara diğer etkili kontraseptif yöntemlerin kullanımı konusunda danışmanlık verilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, hamile kalmayı planlar planlamaz, gebe kalmadan önce ve doğum kontrolü sonlandırılmadan önce alternatif tedavilere geçmeyi tartışmak için doktoruna danışmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, hamile kalırsa veya hamile olabileceğini düşünürse ve karbamazepin alıyorsa derhal doktoruyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Endokrinolojik etkiler

Karbamazepin tarafından karaciğer enzimlerinin indüklenmesi, kombine oral kontraseptiflerin içerdiği hormonların aktivitesini azaltabilir. Bu klinik olarak ara kanama veya lekelenme olarak görünebilir. Hormonal kontraseptif kullanırken karbamazepin alan kadınlarda ara kanama bildirilmiştir; oral kontraseptiflerin güvenilirliği karbamazepinden olumsuz etkilenebilir ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara karbamazepin kullanırken alternatif doğum kontrol yöntemlerini kullanmayı düşünmeleri tavsiye edilmelidir.

Karbamazepin kullanan ve hormonal kontrasepsiyona ihtiyaç duyan hastalara en az 50 mcg östrojen içeren bir preparat verilmeli veya alternatif hormonal olmayan bir kontrasepsiyon yönteminin kullanımı düşünülmelidir.

Plazma seviyelerinin izlenmesi

Karbamazepinin dozajı ile plazma seviyeleri ve plazma seviyeleri ile klinik etkinlik veya tolere edilebilirlik arasındaki korelasyonlar oldukça zayıf olmakla birlikte, aşağıdaki durumlarda plazma seviyelerinin izlenmesi yararlı olabilir: nöbet sıklığında dramatik artış/hasta uyumunun doğrulanması; hamilelik sırasında; çocukları veya ergenleri tedavi ederken; şüpheli emilim bozukluklarında; birden fazla ilacın kullanıldığı şüpheli toksisitede (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Önlemler

Karbamazepin, geçmişinde kardiyak, hepatik veya renal hasar, diğer ilaçlara karşı olumsuz hematolojik reaksiyonlar veya karbamazepin ile kesintili tedavi kürleri olan hastalarda yalnızca kritik bir yarar-risk değerlendirmesinden sonra ve yakın izleme altında reçete edilmelidir.

Temel ve periyodik tam idrar tahlili ve BUN belirlemeleri önerilir.

Hiponatremi

Hiponatreminin karbamazepin ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Düşük sodyum ile ilişkili önceden mevcut böbrek rahatsızlıkları olan hastalarda veya eş zamanlı olarak sodyum düşürücü tıbbi ürünler (örn. diüretikler, uygun olmayan ADH sekresyonu ile ilişkili tıbbi ürünler) ile tedavi edilen hastalarda, karbamazepin tedavisine başlamadan önce serum sodyum seviyeleri ölçülmelidir. Daha sonra serum sodyum seviyeleri yaklaşık iki hafta sonra ve daha sonra tedavi sırasında ilk üç ay boyunca aylık aralıklarla veya klinik ihtiyaca göre ölçülmelidir. Bu risk faktörleri özellikle yaşlı hastalar için geçerli olabilir. Hiponatremi gözlenirse, klinik olarak endikeyse su kısıtlaması önemli bir karşı önlemdir.

Hipotiroidizm

Karbamazepin, hipotiroidizmi olan hastalarda tiroid replasman tedavisi dozunun arttırılmasını gerektiren enzim indüksiyonu yoluyla tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu nedenle tiroid replasman tedavisi dozunun ayarlanması için tiroid fonksiyonunun izlenmesi önerilir.

Antikolinerjik etkiler

Karbamazepin hafif antikolinerjik aktivite gösterir bu nedenle glokom ve idrar retansiyonu olan hastalar tedavi sırasında yakından gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Psikiyatrik etkiler

Latent psikozun aktivasyon olasılığı ve yaşlı hastalarda, ajitasyon veya konfüzyon olasılığı akılda tutulmalıdır.

Etkileşimler

CYP3A4 inhibitörlerinin veya epoksit hidrolaz inhibitörlerinin karbamazepin ile birlikte uygulanması, advers reaksiyonlara neden olur (sırasıyla karbamazepin veya karbamazepin-10,11 epoksit plazma konsantrasyonlarında artış). Karbamazepin dozu buna göre ayarlanmalıdır ve/veya plazma seviyeleri izlenmelidir.

CYP3A4 indükleyicilerinin karbamazepin ile birlikte uygulanması, karbamazepinin plazma konsantrasyonlarını ve terapötik etkisini azaltabilirken, bir CYP3A4 indükleyicisinin kesilmesi karbamazepin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Karbamazepin dozunun ayarlanması gerekebilir.

Karbamazepin, karaciğerde CYP3A4 ve diğer faz I ve faz II enzim sistemlerinin güçlü bir indükleyicisidir ve bu nedenle, metabolizmalarının indüklenmesi yoluyla esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen yardımcı ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar, karbamazepinin hormonal kontraseptiflerle eş zamanlı kullanımının bu tip kontraseptifleri etkisiz hale getirebileceği konusunda uyarılmalıdır (Bkz. yukarıdaki "Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar" alt bölümüne ve Bölüm 4.6 Doğurganlık, hamilelik ve emzirme). Karbamazepin kullanırken alternatif hormonal olmayan alternatif doğum kontrol yöntemleri önerilir.

Düşmeler

Karbamazepin tedavisi ataksi, baş dönmesi, uyuşukluk, hipotansiyon, kafa karışıklığı durumu, düşmelere ve dolayısıyla kırıklara veya diğer yaralanmalara yol açabilen sedasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkileri şiddetlendirebilecek hastalıkları, durumları veya ilaçları olan hastalar için, uzun süreli karbamazepin tedavisinde düşmeler için tam risk değerlendirmesi tekrar tekrar düşünülmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu ilaç tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasen "sodyum-çermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P4503A4 (CYP3A4), aktif metabolit karbamazepin 10, 11 epoksitin oluşumunu katalize eden ana enzimdir. CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması, advers reaksiyonlara neden olabilecek karbamazepin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. CYP3A4 indükleyicilerinin eş zamanlı uygulanması, karbamazepin metabolizma hızını artırabilir, dolayısıyla karbamazepin serum seviyesinde ve terapötik etkide potansiyel düşüşlere

yol açabilir. Benzer şekilde, bir CYP3A4 indükleyicisinin kesilmesi, karbamazepinin metabolizma hızını düşürerek karbamazepin plazma seviyelerinde bir artışa yol açabilir.

Karbamazepin, karaciğerde CYP3A4 ve diğer faz I ve faz II enzim sistemlerinin güçlü bir indükleyicisidir ve bu nedenle metabolizmalarının indüklenmesi yoluyla esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

İnsan mikrozomal epoksit hidrolazı, *karbamazepin 10,11 epoksit*'ten *10,11-transdiol* türevinin oluşumundan sorumlu enzim olarak tanımlanmıştır. İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz inhibitörlerinin birlikte uygulanması, karbamazepin-10,11 epoksit plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir.

Kontrendikasyona neden olan etkileşimler

Karbamazepinin monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile kullanımı önerilmemektedir. Karbamazepin uygulamasından önce MAO inhibitörleri minimum 14 gün veya klinik durumu izin verirse daha uzun süre kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Karbamazepin plazma düzeylerini yükseltebilecek ajanlar:

Yükselen plazma karbamazepin seviyeleri advers reaksiyonlara (örn. baş dönmesi, uyuşukluk, ataksi, diplopi) neden olabileceğinden, aşağıda açıklanan maddelerle birlikte kullanıldığında karbamazepin dozu buna göre ayarlanmalı ve/veya plazma seviyeleri izlenmelidir:

Analjezikler: Anti-inflamatuvar ilaçlar: Dekstropoksifen.

Androjenler: Danazol.

Antibiyotikler: Makrolid antibiyotikler (örn. eritromisin, klaritromisin), siprofloksasin.

Antidepresanlar: Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, trazodon.

Antiepileptikler: Vigabatrin.

Antifungaller: Azoller (örn. itakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Vorikonazol veya itakonazol ile tedavi edilen hastalarda alternatif antikonvülzanlar önerilebilir.

Antipsikotikler: Olanzapin.

Antitüberküloz: İzoniazid.

Antiviraller: HIV tedavisi için proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir).

Karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamid.

Kardiyovasküler ilaçlar: Diltiazem, verapamil.

Gastrointestinal ilaçlar: Muhtemelen simetidin, omeprazol.

Diğer etkileşimler: Greyfurt suyu, nikotinamid (sadece yüksek dozda).

Aktif metabolit karbamazepin 10, 11-epoksit plazma seviyelerini yükseltebilecek ajanlar

Yükselen plazma karbamazepin 10, 11-epoksit seviyeleri advers reaksiyonlara (örn. baş dönmesi, uyuşukluk, ataksi, diplopi) neden olabileceğinden, aşağıdaki etkenler ile birlikte kullanıldığında karbamazepin dozu buna göre ayarlanmalı ve/veya plazma seviyeleri izlenmelidir:

Antiepileptikler: Ketiapin, progabid, valproik asit, valnoktamid, valpromid, primidon ve brivarasetam.

Karbamazepin plazma düzeylerini azaltabilecek ajanlar:

Aşağıda belirtilen maddelerle birlikte kullanıldığında KARBALEX dozunun ayarlanması gerekebilir.

Antiepileptikler: Okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (fenitoin intoksikasyonunu ve karbamazepinin subterapötik konsantrasyonlarını önlemek için, fenitoinin plazma konsantrasyonunun karbamazepini eklemekten önce 13 mikrogram/mL'ye ayarlanması önerilir), fosfenitoin, primidon ve veriler kısmen çelişkili olsa da, muhtemelen klonazepam.

Antineoplastikler: Sisplatin veya doksorubisin.

Antitüberküloz: Rifampisin.

Bronkodilatör veya astım önleyici ilaçlar: Teofilin, aminofilin.

Dermatolojik ilaçlar: İzotretinoinin

Diğer etkileşimler: Sarı kantaron (St. John's wort/Hypericum perforatum) içeren bitkisel müstahzarlar.

Karbamazepinin eşlik eden ajanların plazma seviyeleri üzerindeki etkisi:

Karbamazepin, plazma seviyesini düşürebilir, bazı ilaçların aktivitesini azaltabilir veya hatta ortadan kaldıracaktır. Aşağıdaki ilaçların dozajının klinik gereksinime göre ayarlanması gerekebilir:

Analjezikler, antiinflatuar ajanlar: Buprenorfin, metadon, parasetamol (uzun süreli karbamazepin ve parasetamol (asetaminofen) uygulaması hepatotoksisite ilişkili olabilir), tramadol.

Antibiyotikler: Doksisiklin, rifabutin.

Antikoagülanlar: Oral antikoagülanlar (örn. varfarin, fenprokumon, dikumarol asenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban).

Antidepresanlar: Bupropion, sitalopram, mianserin, nefazodon, sertralin, trazodon, trisiklik antidepresanlar (örn. imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin).

Antiemetikler: Aprepitant

Antiepileptikler: Klobazam, klonazepam, etosüksimit, lamotrijin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproik asit, zonisamid. Fenitoin intoksikasyonunu ve karbamazepinin subterapötik konsantrasyonlarını önlemek için, fenitoinin plazma konsantrasyonunun karbamazepini eklemekten önce 13 mikrogram/mL'ye ayarlanması önerilir. Plazma mefenitoin seviyelerinde bir artışa dair nadir raporlar olmuştur.

Antifungaller: İtrakonazol, vorikonazol. Vorikonazol veya itrakonazol kullanan hastalarda alternatif anti-konvülzanlar önerilebilir.

Antihelmintikler: Albendazol

Antineoplastikler: İmatinib, siklofosfamid, lapatinib, temsirolimus.

Antipsikotikler: Klozapin, haloperidol ve bromperidol, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

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

Anksiyolitikler: Alprazolam.

Bronkodilatatörler veya astım önleyici ilaçlar: Teofilin.

Kontraseptifler: Hormonal kontraseptifler (alternatif kontraseptif yöntemler düşünülmelidir).

Kardiyovasküler ilaçlar: Kalsiyum kanal blokerleri (dihidropiridin grubu) ör. felodipin, digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, serivastatin, ivabradin.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler (örn. prednizolon, deksametazon).

Sertleşme bozukluğunda kullanılan ilaçlar: Tadalafil.

Bağışıklık baskılayıcılar: Siklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus

Tiroid ajanları: Levotiroksin.

Diğer ilaç etkileşimleri: Östrojen ve/veya progesteron içeren ürünler

Özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Karbamazepin ve levetirasetamın birlikte kullanımının karbamazepinin neden olduğu toksisiteyi arttırdığı bildirilmiştir.

Karbamazepin ve izoniazidin birlikte kullanımının izoniazide bağlı hepatotoksisiteyi arttırdığı bildirilmiştir.

Lityum ve karbamazepin kombinasyonu, lityum plazma konsantrasyonları terapötik aralıkta olmasına rağmen, artmış nörotoksisiteye neden olabilir. Karbamazepinin metoklopramid veya majör sakinleştiricilerle, örneğin haloperidol, tiyoridazin ile birlikte kullanımı da nörolojik yan etkilerde artışa neden olabilir.

Karbamazepin ve bazı diüretikler (hidroklorotiyazid, furosemid) ile eş zamanlı ilaç kullanımı semptomatik hiponatremiye yol açabilir.

Karbamazepin, depolarizan olmayan kas gevşeticilerin (örn. pankuronyum) etkilerini antagonize edebilir; dozları artırılmalı ve hastalar nöromüsküler blokajdan beklenenden daha hızlı bir iyileşme için yakından izlenmelidir.

Karbamazepin, diğer psikoaktif ilaçlar gibi alkol toleransını azaltabilir; bu nedenle hastanın alkolden uzak durması tavsiye edilir.

Karbamazepinin doğrudan etkili oral antikoagülanlar (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban ve edoksaban) ile birlikte kullanımı, tromboz riski taşıyan doğrudan etkili oral antikoagülanların plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olabilir. Bu nedenle, birlikte kullanılması gerekiyorsa, tromboz belirti ve semptomlarının yakından izlenmesi önerilir.

Serolojik testlerle etkileşim

Karbamazepin, interferans nedeniyle HPLC analizinde yanlış pozitif perfenazin konsantrasyonlarına neden olabilir.

Karbamazepin ve 10,11 epoksit metaboliti, floresan polarize immünoassay yönteminde yanlış pozitif trisiklik antidepresan konsantrasyonuna neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Gebelik

KARBALEX'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

KARBALEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Genel olarak antiepileptik tıbbi ürünlerle ilgili risk

Çocuk doğurma potansiyeli olan ve antiepileptik tedavi alan tüm kadınlara ve özellikle hamilelik planlayan ve hamile olan kadınlara hem nöbetlerin hem de antiepileptik tedavinin fetus üzerindeki potansiyel riskleri konusunda uzman tıbbi tavsiye verilmelidir.

Epilepsi tedavisi gören hamile kadınlarda, kadın ve doğmamış çocuk için ciddi sonuçlar doğurabilecek nöbetlere yol açabileceğinden, antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Monoterapi, hamilelikte epilepsi tedavisi için mümkün olduğunda tercih edilir, çünkü çoklu AEİ'lerle tedavi, ilişkili AEİ'lere bağlı olarak monoterapiden daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkilendirilebilir.

Karbamazepin ile ilgili risk

Karbamazepin insanlarda plasentayı geçer. Hamilelik kayıtlarından ve kohort çalışmalarından elde edilen epidemiyolojik veriler, hamileliğin ilk üç ayında karbamazepin ile tedavi edilen epilepsili annelerden doğan çocukların majör konjenital malformasyon riskinde artış olduğunu göstermiştir. Karbamazepin ile ilişkili olarak bildirilen en yaygın majör konjenital malformasyon türleri arasında spina bifida dahil nöral tüp defektleri, yarık dudak/damak dahil kraniyofasiyal defektler, kardiyovasküler malformasyonlar, hipospadias dahil genitoüriner sistem defektleri, iskelet malformasyonları ve çeşitli vücut sistemlerini içeren anomaliler yer alır. Bir meta-analizden elde edilen veriler (kayıtlar ve kohort çalışmaları dahil), hamileliğin ilk üç ayında karbamazepin monoterapiye maruz kalan epileptik kadınların çocuklarının %4,93'ünün konjenital malformasyonlardan muzdarip olduğunu (%95 GA: 3,84-6,16) göstermiştir. Genel nüfus %2-3 civarındadır. Nöral tüp defektleri (spina bifida), yarık dudak/damak gibi kraniyofasiyal defektler, kardiyovasküler malformasyonlar, hipospadias, parmak hipoplazisi, mikrosefali ve çeşitli vücut sistemlerini içeren diğer anomaliler gibi malformasyonlar, hamilelik sırasında karbamazepin kullanan kadınların çocuklarında bildirilmiştir. Bu malformasyonlar için özel doğum öncesi gözetim önerilir.

Epidemiyolojik bir çalışmadan elde edilen veriler, gebelik sırasında antiepileptik ilaçlar (karbamazepin dahil) alan gebe kadınlarda, epilepsi hastası ve bu ilaçlara maruz kalmayan gebe kadınlara kıyasla, gebelik yaşına göre küçük doğma riskinin (potansiyel olarak fetal büyüme kısıtlamasıyla ilişkili) arttığını göstermektedir.

Gebelik sırasında karbamazepin ile tek başına veya diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte tedavi edilen epilepsili kadınların çocuklarında nörogelişimsel bozukluklar (gelişimsel gecikme, otizm spektrum bozukluğu, zihinsel engellilik, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu vb.) bildirilmiştir. Gebelik sırasında karbamazepine maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riskiyle ilgili çalışmalar çelişkilidir ve bir risk hariç tutulamaz.

Alternatif uygun tedavi seçeneklerinin dikkatle değerlendirilmesinin ardından yararın risklerden daha ağır bastığına karar verilmedikçe, karbamazepin hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. Kadın, hamilelik sırasında karbamazepin almanın riskleri hakkında tam olarak bilgilendirilmeli ve anlanmalıdır.

Kanıtlar, karbamazepin ile malformasyon riskinin doza bağımlı olabileceğini, yani günde <400 mg dozda malformasyon oranlarının daha yüksek karbamazepin dozlarına göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanarak, alternatif bir tedavi seçeneği uygun değilse ve karbamazepin ile tedaviye devam ediliyorsa, monoterapi ve en düşük etkili karbamazepin dozu kullanılmalıdır ve plazma düzeylerinin izlenmesi önerilir. Plazma konsantrasyonu, nöbet kontrolünün sürdürülmesi koşuluyla 4 ila 12 mikrogram/mL olan terapötik aralığın alt sınırında tutulabilir.

Karbamazepin gibi bazı antiepileptik ilaçların serum folat düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu eksiklik, tedavi edilen epileptik kadınların çocuklarında doğum kusurlarının görülme sıklığının artmasına katkıda bulunabilir.

Hamilelik öncesi ve sırasında folik asit takviyesi önerilir. Yavrularda kanama bozukluklarını önlemek için yenidoğanın yanı sıra gebeliğin son haftalarında anneye de K1 vitamini verilmesi önerilmiştir.

Bir kadın hamile kalmayı planlıyorsa, gebe kalmadan önce ve doğum kontrolü sonlandırılmadan önce uygun alternatif tedaviye geçmek için tüm çaba gösterilmelidir. Bir kadın karbamazepin alırken hamile kalırsa, karbamazepin tedavisini yeniden değerlendirmek ve alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirmek için bir uzmana yönlendirilmelidir.

Yenidoğanda

Maternal karbamazepin ve diğer eş zamanlı antiepileptik ilaç kullanımına bağlı birkaç neonatal nöbet ve/veya solunum depresyonu vakası olmuştur. Maternal karbamazepin kullanımıyla bağlantılı olarak birkaç yenidoğan kusması, ishal ve/veya beslenmede azalma vakası da bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar bir neonatal yoksunluk sendromunu temsil edebilir.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Emzirme

Karbamazepin süte geçer (plazma konsantrasyonunun yaklaşık %25-60'ı). Emzirmenin yararları, bebekte meydana gelen olumsuz etkilerin uzak olasılığına karşı değerlendirilmelidir. Karbamazepin alan anneler, bebeğin olası advers reaksiyonlar (örn. aşırı uyuklama, alerjik cilt reaksiyonu) açısından gözlemlenmesi şartıyla bebeklerini emzirebilir. Doğum öncesi ve/veya emzirme sırasında karbamazepine maruz kalan yenidoğanlarda bazı kolestatik hepatit raporları olmuştur. Bu nedenle, karbamazepin ile tedavi edilen annelerin emzirdiği bebekleri, olumsuz hepatobilyer etkiler açısından dikkatle gözlenmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Alternatif uygun tedavi seçenekleri dikkatle değerlendirildikten sonra potansiyel yararın risklerden daha ağır bastığına karar verilmedikçe, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda karbamazepin kullanılmamalıdır. Kadın, hamilelik sırasında karbamazepin alınması durumunda fetüse potansiyel zarar verme riski ve dolayısıyla herhangi bir hamileliği planlamanın önemi hakkında tam olarak bilgilendirilmeli ve anlaşılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, karbamazepin tedavisine başlamadan önce gebelik testi yapılması düşünülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonraki iki hafta boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır. Enzim indüksiyonu nedeniyle, karbamazepin hormonal kontraseptiflerin terapötik etkisinin başarısız olmasına neden olabilir (bkz. bölüm 4.5), bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara diğer etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanımı konusunda danışmanlık verilmelidir. En az bir etkili doğum kontrol yöntemi (örn. bir rahim içi araç) veya bir bariyer yöntemi de dahil olmak üzere iki tamamlayıcı doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Kontrasepsiyon yöntemini seçerken hastayı tartışmaya dahil ederek her vakada bireysel koşullar değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek fertilitesinde bozulma ve/veya anormal spermatogenez konusunda çok nadir raporlar vardır (bkz. bölüm 4.8 istenmeyen etkiler).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastaların reaksiyon gösterme yeteneği, karbamazepin ile özellikle tedavinin erken aşamalarında bildirilen baş dönmesi, uyuşukluk ataksi, çift görme, uyum bozukluğu ve bulanık görme gibi nöbetler ve advers reaksiyonlarla sonuçlanan tıbbi durum nedeniyle bozulabilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Özellikle karbamazepin ile tedavinin başlangıcında, başlangıç dozu çok yüksekse veya yaşlı hastaları tedavi ederken, belirli tipte advers reaksiyon çok yaygın veya yaygın olarak meydana gelir, örn. MSS advers reaksiyonları (baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, uyuşukluk, yorgunluk, diplopi); gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, kusma) ve alerjik cilt reaksiyonları.

Doza bağlı advers reaksiyonlar, genellikle birkaç gün içinde, kendiliğinden veya geçici bir doz azaltmasından sonra azalır. MSS advers reaksiyonlarının ortaya çıkması, göreceli aşırı dozun veya plazma seviyelerinde önemli dalgalanmaların bir belirtisi olabilir. Bu gibi durumlarda plazma seviyelerinin izlenmesi ve günlük dozun daha küçük (yani 3-4) fraksiyonel dozlara bölünmesi tavsiye edilir.

Klinik çalışmalardan ve spontan raporlardan derlenen advers ilaç reaksiyonlarının özeti

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları, MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen reaksiyonlar ilk önce olacak şekilde sıklığa göre sıralanır. Her bir sıklık grubu içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ek olarak, her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki konvansiyona (CIOMS III) dayanmaktadır:

Advers etkiler çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak listelenmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: İnsan herpes virüsünün 6 enfeksiyonunun reaktivasyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Trombositopeni, eozinofili

Seyrek: Lökositoz, lenfadenopati

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni, saf kırmızı hücre aplazisi, anemi, megaloblastik anemi, retikülositoz, hemolitik anemi

Bilinmiyor: Kemik iliği depresyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Ateş, döküntü, vaskülit, lenfadenopati, psödo lenfoma, artralji, lökopeni, eozinofili, hepato-splenomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve kaybolan safra kanalı sendromu (intrahepatik safranin yok edilmesi ve kaybolması) ile birlikte gecikmiş bir multiorgan hipersensitivite bozukluğu (serum hastalığı tipi) kanallar), çeşitli kombinasyonlarda meydana gelir. Diğer organlar da etkilenebilir (örneğin karaciğer, akciğerler, böbrekler, pankreas, miyokard, kolon). Bu tür aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelirse, tedavi derhal kesilmelidir.

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, ödem, anjiyoödem, hipogamaglobulinemi

Bilinmiyor**: Eozinofili ve Sistemik Belirtileri Olan İlaç Döküntüsü (DRESS).

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Ödem, sıvı tutulması, kilo artışı, hiponatremi ve antidiüretik hormon (ADH) benzeri etki nedeniyle kan ozmolaritesinde azalma, nadir vakalarda uyuşukluk, kusma, baş ağrısı, konfüzyonel durum, nörolojik bozuklukların eşlik ettiği su intoksikasyonuna yol açar.

Çok seyrek: Galaktore, jinekomasti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Folat eksikliği, iştah azalması

Çok seyrek: Akut porfiri (akut intermitant porfiri ve variegate porfiri), akut olmayan porfiri (porfiri cutanea tarda)

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar (görsel veya işitsel), depresyon, saldırganlık, ajitasyon, huzursuzluk, kafa karışıklığı hali.

Çok seyrek: Psikozun aktivasyonu.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ataksi, baş dönmesi, somnolans

Yaygın: Diplopi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Anormal istemsiz hareketler (örn. tremor, asteriks, distoni, tikler); nistagmus

Seyrek: Diskinezi, göz hareket bozukluğu, konuşma bozuklukları (örn. dizartri, geveleyerek konuşma), koreoatetoz, periferik nöropati, parestezi, parezi

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom, miyoklonuslu aseptik menenjit ve periferik eozinofili, tat alma bozukluğu

Bilinmiyor**: Sedasyon, hafıza bozukluğu

Göz hastalıkları

Yaygın: Akomodasyon bozuklukları (örn. bulanık görme), lenste opaklaşmalar

Çok seyrek: Konjonktivit, lenste opaklaşmalar

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: İşitme bozuklukları, örn. kulak çınlaması, hiperakuzi, hipoakuzi, saha algısında değişiklik

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak iletim bozuklukları

Çok seyrek: Aritmi, senkoplu atriyoventriküler blok, bradikardi, konjestif kalp yetmezliği, ağırlaşmış koroner arter hastalığı

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon veya hipotansiyon

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Pulmoner aşırı duyarlılık, örn. ateş, dispne, pnömoni veya pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma, mide bulantısı.

Yaygın: Ağız kuruluğu; supozituar ile rektal tahriş oluşabilir.

Yaygın olmayan: İshal, kabızlık

Seyrek: Karın ağrısı

Çok seyrek: Pankreatit, glossit, stomatit

Bilinmiyor**: Kolit

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Kolestatik, parankimal (hepatoselüler) veya karışık tip hepatit, kaybolan safra kanalı sendromu, sarılık

Çok seyrek: Hepatik yetmezlik, granülomatöz karaciğer hastalığı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Şiddetli olabilen alerjik dermatit, ürtiker.

Yaygın olmayan: Eksfoliyatif dermatit

Seyrek: Sistemik lupus eritematozus, kaşıntı.

Çok seyrek: Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) örn. Stevens-Johnson sendromu (SJS)*, toksik epidermal nekroliz (TEN) (Bkz. Bölüm 4.4), ışığa duyarlılık reaksiyonu, eritema multiforme, eritema nodozum, pigmentasyon bozukluğu, purpura, akne, hiperhidroz, alopesi, hirsutizm

Bilinmiyor**: Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstüloz (AGEP)**, likenoid keratoz, onikomadesis.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas zayıflığı

Çok seyrek: Osteomalazi / osteoporoz, artralji, miyalji, kas spazmlarına yol açan kemik metabolizması bozuklukları (plazma kalsiyumunda ve kan 25-hidroksi-kolekalsiferolde azalma).

Bilinmiyor**: Kırık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Tubulointerstisyel nefrit, böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu(örn. albüminüri, hematüri, oligüri ve kan üre artışı/azotemi), idrar retansiyonu, idrar sıklığı

Üreme ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Seksüel disfonksiyon/erektile disfonksiyon, anormal spermatogenez (azalmış sperm sayısı ve/veya motilitesi ile)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Çok yaygın: Gama-glutamilttransferaz artışı (karaciğer enzimi indüksiyona bağlı), genellikle klinik olarak anlamlı değildir.

Yaygın: Kan alkaline fosfatase yükselmesi

Yaygın olmayan: Transaminazlarda artış

Çok seyrek: Göz içi basıncında artış, kan kolesterolünde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein artışı (HDL), kan trigliseritlerinde artış, anormal tiroide fonksiyon testi: L-Tiroksine (serbest tiroksine, tiroksine, tri iyodotironine) azalması ve genellikle klinik belirtiler olmaksızın kanda tiroide uyarıcı hormon artışı, kan prolaktin artışı

Bilinmiyor**: Kemik yoğunluğunun azalması.

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor**: Düşme (karbamazepine tedavisine bağlı ataksi, baş dönmesi, uyuklama, hipotansiyon, konfüzyon durumu, sedasyon ile ilişkili) (bkz. Bölüm 4.4 uyarılar ve önlemler).

* Bazı Asya ülkelerinde seyrek olarak raporlanmıştır. Ayrıca Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler bölümüne bakınız.

** Spontan raporlardan ek advers reaksiyonlardır (sıklığı bilinmeyen)

Genetik belirteçlerin ilişkisi ve SJS, TEN, DRESS, AGEP ve makülopapüler döküntü gibi kutanöz ADR'lerin oluşumuna ilişkin artan kanıtlar vardır. Japon ve Avrupalı hastalarda, bu reaksiyonların karbamazepine kullanımı ve HLA-A*3101 alelinin varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diğer bir belirteç olan HLA-B*1502'nin, Han Çinlisi, Taylandlı ve diğer bazı Asya kökenli bireylerde SJS ve TEN ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (daha fazla bilgi için bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

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 bildirmeleri 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

Belirti ve bulgular:

Doz aşımının mevcut belirti ve semptomları genellikle merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve 4.8 İstenmeyen etkiler bölümünde belirtilen advers ilaç reaksiyonlarını içerir.

Merkezi sinir sistemi:

SSS depresyonu, oryantasyon bozukluğu, depresif bilinç düzeyi, somnolans, ajitasyon, halüsinasyon, koma; bulanık görme, konuşma bozukluğu, dizartri, nistagmus, ataksi, diskinezi,

başlangıçta hiperrefleksi, daha sonra hiporefleksi; konvülsiyonlar, psikomotor bozukluklar, miyoklonus, hipotermi, midriyazis.

Solunum sistemi:

Solunum depresyonu, pulmoner ödem.

Kardiyovasküler sistem:

Taşikardi, hipotansiyon zaman zaman hipertansiyon, QRS kompleksinin genişlemesi ile iletim bozukluğu; senkop, kalp durması ile birlikte.

Gastrointestinal sistem:

Kusma, gecikmiş mide boşalması, bağırsak hareketliliğinde azalma.

Kas-iskelet sistemi

Karbamazepin toksisitesi ile bağlantılı olarak rabdomiyoliz bildiren bazı vakalar olmuştur.

Böbrek fonksiyonu:

İdrar retansiyonu, oligüri veya anüri, sıvı tutulması, karbamazepinin ADH benzeri etkisine bağlı su intoksikasyonu.

Laboratuvar bulguları:

Hiponatremi, olası metabolik asidoz, olası hiperglisemi, kas kreatinin fosfokinaz artışı

Tedavi

Spesifik bir antidotu yoktur.

Tedavi, başlangıçta hastanın klinik durumuna göre yönlendirilmelidir. Olasılıkla hastaneye yatış yapılabilir. Karbamazepin zehirlenmesini doğrulamak ve aşırı dozun boyutunu belirlemek için plazma seviyesi ölçülür.

Mide boşaltılır, gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanır. Midenin boşaltılması, gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması yapılabilir. Midenin boşaltılmasındaki gecikme, emilim gecikmesine neden olarak, intoksikasyondan kurtulma sırasında nükse neden olabilir. Kardiyak izleme ve gerekirse elektrolit dengesizliğinin dikkatli bir şekilde düzeltilmesi ile yoğun bakım ünitesinde destekleyici tıbbi bakım verilir.

Özel öneriler:

Aktif kömür hemoperfüzyon tavsiye edilmiştir. Karbamazepin doz aşımının tedavisinde etkili tedavi yöntemi hemodiyalizdir.

Doz aşımından sonraki 2. ve 3. günlerde, gecikmiş emilim nedeniyle semptomatolojinin nüksetmesi ve şiddetlenmesi beklenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, Karboksamid türevleri

ATC kodu: N03A F01

Bir antiepileptik ajan olarak, aktivite spektrumu şunları kapsar: sekonder jeneralizasyonlu veya sekonder jeneralizasyonsuz parsiyel nöbetler (basit ve karmaşık); jeneralize tonik-klonik nöbetler ve ayrıca bu tip nöbetlerin kombinasyonları.

KARBALEX'in etkin maddesi olan karbamazepinin etki mekanizması sadece kısmen aydınlatılmıştır. Karbamazepin, aşırı uyarılmış sinir zarlarını stabilize eder, tekrarlayan nöronal deşarjları engeller ve uyarıcı impulsların sinaptik yayılımını azaltır. Depolarize nöronlarda sodyuma bağlı aksiyon potansiyellerinin tekrarlayan ateşlemesinin, sodyum kanallarının kullanıma ve voltaja bağlı blokajı yoluyla önlenmesinin ana etki mekanizması olabileceği düşünülebilir.

Glutamat salınımının azalması ve nöronal membranların stabilizasyonu, esas olarak antiepileptik etkilerden sorumlu olabilirken, dopamin ve noradrenalin döngüsü üzerindeki depresan etki, karbamazepin antimanik özelliklerinden sorumlu olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Karbamazepin neredeyse tamamen emilir ancak tabletlerden emilim hızı yavaştır ve çeşitli formülasyonlar ve hastalar arasında farklılık gösterebilir. Aktif maddenin plazmadaki doruk konsantrasyonlarına, tek doz karbamazepin uygulanmasından sonraki 24 saat içinde ulaşılır.

Uzatılmış salım formülasyonu, esas olarak aynı dozda karbamazepinin uzun süreli salımının neden olduğu doruk plazma seviyelerindeki dikkate değer azalma nedeniyle, standart preparatlardan yaklaşık %15 daha düşük biyoyararlanım gösterir. Plazma konsantrasyonları daha az dalgalanma gösterir, ancak karbamazepinin otomatik indüksiyonu, standart karbamazepin preparatlarında olduğu gibi gerçekleşir.

Karbamazepinin çeşitli oral formülasyonlarda biyoyararlanımının %85-100 arasında olduğu gösterilmiştir.

Karbamazepinin dozaj formu ne olursa olsun, gıda alımının emilim hızı ve derecesi üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

Karbamazepinin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına, ayrı ayrı karbamazepin tarafından otomatik indüksiyona ve diğer enzim indükleyici ilaçlar tarafından hetero indüksiyona ve ayrıca tedavi öncesi duruma, dozaja ve tedavi süresine bağlı olarak yaklaşık 1-2 hafta içinde ulaşılır.

Farklı karbamazepin preparatları biyoyararlanım açısından farklılık gösterebilir; azaltılmış etkiyi veya atılım riskini veya aşırı yan etkileri önlemek için, formülasyonu değiştirmekten kaçınmak akıllıca olabilir.

Dağılım:

Karbamazepin, serum proteinlerine %70-80 oranında bağlanır. Beyin omurilik sıvısı ve tükürükteki değişmemiş maddenin konsantrasyonu, plazmadaki proteine bağlı olmayan kısmı (%20 ila 30) yansıtır. Anne sütündeki konsantrasyonların, karşılık gelen plazma seviyelerinin %25 ila %60'ına eşdeğer olduğu bulunmuştur.

Karbamazepin plasenta bariyerini geçer. Karbamazepinin tam absorpsiyonu varsayıldığında, görünen dağılım hacmi 0,8 ila 1,9 L/kg arasında değişir.

Biyotransformasyon:

Karbamazepin, epoksit yolağının en önemli olduğu karaciğerde metabolize olur ve ana metabolitler olarak 10,11-transdiol türevi ve onun glukuronidini verir. Sitokrom P450 3A4, karbamazepinden farmakolojik olarak aktif karbamazepin-10,11 epoksitin oluşumundan sorumlu ana izoform olarak tanımlanmıştır. İnsan mikrozomal epoksit hidrolazı, karbamazepin-10,11 epoksitten 10,11-transdiol türevinin oluşumundan sorumlu enzim olarak tanımlanmıştır. 9-Hidroksi-metil-10-karbamoil akridan, bu yolla ilgili minör bir metabolittir. Tek bir oral karbamazepin dozundan sonra, idrarda epoksit yolunun son ürünleri olarak yaklaşık %30 görülür. Karbamazepin için diğer önemli biyotransformasyon yolları, çeşitli

monohidroksillenmiş bileşikler ve yanı sıra UGT2B7 tarafından üretilen N-glukuronidine karbamazepin oluşumuna yol açar.

Eliminasyon:

Değişmeyen karbamazepinin eliminasyon yarı ömrü ortalamaları yaklaşık tek bir oral dozdan sonra 36 saat,buna karşılık tekrarlanan uygulamadan sonra, tedavinin süresine bağlı olarak, ortalama sadece 16 ila 24 saattir (hepatik mono-oksidaz sisteminin otomatik indüksiyonu). Karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla (örn. fenitoin, fenobarbiton) eşzamanlı tedavi gören hastalarda, ortalama 9 ila 10 saatlik yarı ömür değerleri bulunmuştur.

10,11-epoksit metabolitinin plazmadaki ortalama eliminasyon yarı ömrü, epoksitin kendisinin tek oral dozlarını takiben yaklaşık 6 saattir.

400 mg karbamazepinin tek oral dozunun uygulanmasından sonra, %72'si idrarla ve %28'i feçesle atılır. İdrarda, dozun yaklaşık %2'si değişmemiş ilaç olarak ve yaklaşık %1'i farmakolojik olarak aktif 10,11-epoksit metaboliti olarak geri kazanılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

"Terapötik aralık" olarak kabul edilen karbamazepinin kararlı durum plazma konsantrasyonları, bireyler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterir: hastaların çoğu için, 17 ila 50 mikromol/L'ye karşılık gelen 4 ila 12 mikrogram/mL arasında bir aralık bildirilmiştir. Karbamazepin-10,11epoksit (farmakolojik olarak aktif metabolit) konsantrasyonları, karbamazepin düzeylerinin yaklaşık %30'udur.

Özel popülasyonlar

Pediyatrik popülasyonlar (18 yaş altı)

Gelişmiş karbamazepin eliminasyonu nedeniyle, çocuklar yetişkinlerden daha yüksek dozlarda (mg/kg olarak) karbamazepin gerektirebilir.

Yaşlılar (65 yaş üzeri)

Yaşlı hastalarda genç yetişkinlere kıyasla karbamazepinin farmakokinetiğinin değiştiğine dair bir gösterge yoktur.

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar

Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda karbamazepinin farmakokinetiği hakkında veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, lokal tolerans, genotoksosite ve karsinojenik potansiyele ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Ancak hayvan çalışmaları, karbamazepinin teratojenik etkisini dışlamak için yetersizdir.

Karsinojenisite

İki yıl boyunca karbamazepin ile tedavi edilen sıçanlarda, dişilerde hepatosellüler tümör ve erkeklerde iyi huylu testis tümörlerinin insidansında artış olmuştur.

Bununla birlikte, bu gözlemlerin, insanlarda karbamazepinin terapötik kullanımıyla herhangi bir ilgisi olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Üreme toksisitesi

Hayvan çalışmaları

Fareler, sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çeşitli hayvan çalışmalarından elde edilen kümülatif kanıtlar, insanla ilgili dozlarda karbamazepinin teratojenik potansiyele sahip olmadığını veya çok az teratojenik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Ancak hayvan çalışmaları, karbamazepinin teratojenik etkisini dışlamak için yetersizdir.

Yayımlanmış çalışmalar, karbamazepinin sıçanlarda ve farelerde (kraniyofasiyal ve uzuv malformasyonları) bir teratojen olduğunu ve farelerde klinik olarak ilgili dozlarda bildirilen etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Açık literatürde kemirgenler üzerinde yapılan birden fazla çalışmada rahim içi büyüme kısıtlamaları (örn. baş-kuyruk uzunluklarında azalma), gecikmiş iskelet kemikleşmesi ve azalmış fetal ağırlıklar bildirilmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir üreme çalışması, emzirilen yavrularda, 192 mg/kg/gün'lük bir maternal doz seviyesinde kilo alımının azaldığını göstermiştir.

Açık literatürde yayımlanmış kemirgen çalışmalarından, gebelik sırasında karbamazepine maruz kalan yavruların beyinlerinde nörodejeneratif değişiklikler olduğuna dair bazı raporlar bulunmaktadır. Ancak, çalışma tasarımındaki sınırlamalar, bu bulguların toksikolojik öneminin ve klinik öneminin belirsiz olduğu anlamına gelmektedir.

Doğurganlık

Kronik toksisite çalışmalarında, karbamazepin alan sıçanlarda doza bağlı testis atrofisi ve aspermatogenez meydana gelmiştir. Bu etkinin güvenlilik marjı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Ammonia Metakrilat Kopolimer (Eudragit RS-PO)
Metakrilik asit-Etilakrilat Kopolimer (1:1) dispersiyonu %30 (Eudragit L 30 D)
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat
Saf talk
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Mikrokristalin selüloz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC ve alüminyum folyodan yapılmış blister poşetlerde 50 tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Liba Laboratuvarları A.Ş.
Otağtepe Cad. No:5 Beykoz İstanbul
Tel: 02164653885, Faks: 02164653880

8. RUHSAT NUMARASI

05.12.2019 – 2019/651

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.09.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 05.12.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ