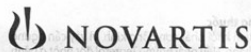


Handwritten signature and date: 28/9/2016

nên thử nghiệm sự hiện diện HLA-A*3101 ở bệnh nhân nhóm người Nhật, người da trắng, người Mỹ bản xứ, Tây Ban Nha, Bồ Đào Nha, nam Ấn Độ và gốc Á Rập trước khi điều trị bằng Tegretol. Tránh dùng Tegretol cho bệnh nhân dương tính với HLA-A*3101 trừ khi lợi ích cao hơn rõ rệt so với nguy cơ. Không khuyến cáo sàng lọc cho người đang sử dụng Tegretol vì nguy cơ hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc chủ yếu giới hạn trong vài tháng đầu điều trị, bất kể tình trạng HLA-A*3101. **Thông tin cho nhân viên y tế:** khi thử nghiệm sự hiện diện allele HLA-B*1502, khuyến cáo "xác định genotype HLA-B*1502" với độ phân giải cao. Dương tính nếu phát hiện 1 hoặc 2 allele HLA-B*1502, âm tính nếu không phát hiện HLA-B*1502. Tương tự khi thực hiện thử nghiệm sự hiện diện của HLA-A*3101. **Các phản ứng khác ở da:** nhẹ như ban rải rác hoặc ban dạng dát sần hầu hết thoáng qua, không nguy hiểm và biến mất trong vài ngày hoặc vài tuần hoặc trong quá trình điều trị liên tục hoặc sau khi giảm liều. Vì khó phân biệt các dấu hiệu sớm của các phản ứng da nghiêm trọng hơn với các phản ứng nhẹ thoáng qua, nên giám sát chặt chẽ bệnh nhân và ngưng thuốc ngay lập tức nếu phản ứng nặng thêm khi tiếp tục sử dụng thuốc. **Quá mẫn:** gồm phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), rối loạn quá mẫn chậm đa cơ quan với sốt, phát ban, viêm mạch, bệnh hạch bạch huyết, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, gan lách to, xét nghiệm chức năng gan bất thường và hội chứng ống mật biến mất có thể xảy ra trong nhiều sự kết hợp thuốc khác nhau. Các cơ quan khác có thể bị ảnh hưởng (phổi, thận, tụy, cơ tim, đại tràng). Thông báo cho bệnh nhân bị phản ứng quá mẫn với Carbamazepine khoảng 25-30% số bệnh nhân này có thể có phản ứng quá mẫn với oxcarbazepine. Quá mẫn chéo có thể xảy ra giữa Carbamazepine và phenytoin. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý xảy ra phản ứng quá mẫn, phải ngừng dùng Tegretol ngay lập tức. **Cơn động kinh:** thận trọng khi dùng Tegretol cho bệnh nhân bị các cơn động kinh hỗn hợp bao gồm vắng ý thức, điển hình hoặc không điển hình vì Tegretol có thể làm cơn động kinh nặng thêm. Nếu cơn động kinh nặng thêm, phải ngừng dùng Tegretol. **Chức năng gan:** đánh giá chức năng gan lúc khởi đầu và định kỳ khi điều trị bằng Tegretol, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan và bệnh nhân cao tuổi. Ngưng thuốc ngay khi rối loạn chức năng gan nặng thêm hoặc bệnh gan tiến triển. **Chức năng thận:** phân tích nước tiểu toàn phần và kiểm tra nitơ urê máu (BUN) lúc khởi đầu điều trị và định kỳ. **Giảm natri huyết:** giảm natri huyết đã được biết xảy ra với Carbamazepine. Ở những bệnh nhân có các tình trạng bệnh về thận từ trước liên quan với natri thấp hoặc những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc làm giảm natri, nên đo nồng độ natri trước khi khởi đầu điều trị bằng Carbamazepine. Sau đó, đo sau khoảng 2 tuần rồi ở các khoảng cách mỗi tháng cho 3 tháng đầu của liệu trình hoặc theo nhu cầu lâm sàng. Đặc biệt những yếu tố nguy cơ này có thể xảy ra đối với bệnh nhân cao tuổi. Nếu giảm natri huyết thì hạn chế nước. **Thiếu năng tuyến giáp:** Carbamazepine có thể làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp trong huyết thanh, có thể tăng liều của liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp ở bệnh nhân bị thiếu năng tuyến giáp. Theo dõi chức năng tuyến giáp để điều chỉnh liều của liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp. **Tác dụng kháng cholinergic:** có hoạt tính kháng cholinergic nhẹ, bệnh nhân bị tăng áp suất nội nhãn và bí tiểu nên được theo dõi chặt chẽ. **Tác dụng về tâm thần:** lưu ý khả năng kích hoạt chứng loạn tâm thần tiềm tàng và ở bệnh nhân cao tuổi là lú lẫn và kích động. **Ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử:** đã có báo cáo về ý nghĩ và hành vi tự tử ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Cần theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu này và xem xét điều trị thích hợp. Khuyến bệnh nhân (và người chăm sóc) tư vấn y tế nếu xuất hiện ý nghĩ hoặc hành vi tự tử. **Tác dụng về nội tiết:** có báo cáo chảy máu giữa chu kỳ ở nữ dùng Tegretol kèm thuốc tránh thai hormon. Độ tin cậy của thuốc tránh thai hormon có thể bị ảnh hưởng bất lợi bởi Tegretol, khuyến phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng dạng tránh thai khác trong khi đang dùng Tegretol. Theo dõi nồng độ trong huyết tương: sự tương quan giữa liều dùng và nồng độ Carbamazepine trong huyết tương và giữa các nồng độ trong huyết tương và hiệu quả lâm sàng hoặc khả năng dung nạp hơi kém, việc theo dõi các nồng độ trong huyết tương hữu ích trong các trường hợp sau: tăng đột ngột về tần suất cơn động kinh/kiểm tra sự tuân thủ của bệnh nhân, trong thời kỳ mang thai, khi điều trị cho trẻ em hoặc thiếu niên; nghi ngờ rối loạn hấp thu; nghi ngờ nhiễm độc khi dùng hơn một thuốc. **Tác dụng khi giảm liều và ngừng thuốc:** ngừng đột ngột Tegretol có thể làm khởi phát cơn động kinh, cần ngừng thuốc dần dần trong thời gian 6 tháng. Nếu phải ngừng đột ngột ở bệnh nhân bị động kinh, việc chuyển sang dùng thuốc chống động kinh mới nên được thực hiện bằng một loại thuốc phù hợp. **TƯƠNG TÁC THUỐC:** Carbamazepine có thể làm giảm nồng độ các thuốc dùng kết hợp trong huyết tương được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 do cảm ứng sự chuyển hóa của chúng. **Các tác nhân có thể làm tăng nồng độ carbamazepine và/hoặc carbamazepine-10, 11-epoxide trong huyết tương:** thuốc giảm đau chống viêm (ibuprofen, dextropropoxyphene), kháng sinh (nhóm macrolide), thuốc chống trầm cảm (desipramine, fluoxetine, fluvoxamin), thuốc chống động kinh (stiripentol, vigabatrin), thuốc kháng nấm (các azole), thuốc kháng histamine (loratadine, terfenadine), thuốc chống loạn thần (loxapine, olanzapine), thuốc chống lao (isoniazid), thuốc chống virus (ritonavir), thuốc trị bệnh tim mạch (diltiazem, verapamil). **Các tác nhân có thể làm giảm nồng độ carbamazepine trong huyết tương:** thuốc chống động kinh (felbamate, methsuximide, oxcarbazepine, phenobarbitone, phenytoin, clonazepam, acid valproic), thuốc chống ung thư (cisplatin, doxorubicin), thuốc chống lao (rifampicin), thuốc giãn phế quản (theophylline, aminophylline), thuốc da liễu (isotretinoin). **Tác dụng của Tegretol trên nồng độ của các thuốc dùng đồng thời trong huyết tương:** Carbamazepine có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương, hoặc làm mất tác dụng của một số thuốc: thuốc giảm đau chống viêm (methadone, paracetamol, tramadol), kháng sinh (doxycycline), thuốc chống đông (warfarin, phenprocoumon, dicoumarol), thuốc chống trầm cảm (bupropion, citalopram, trazodone, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, MAOI), thuốc chống

Handwritten signature



Rx - Thuốc bán theo đơn

Tegretol®

Thuốc chống động kinh, hướng thần kinh và hướng tâm thần

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén 200 mg carbamazepine.

Hoạt chất

Carbamazepine.

Một số hàm lượng và dạng bào chế có thể không có sẵn ở tất cả các nước.

Thành phần có hoạt tính

Carbamazepine.

Tá dược

Viên nén: Aerosil 200 (silic dạng keo khan), Avicel PH 101 (cellulose), magnesi stearat, Nymcel Z5B - 10 thay đổi (carmellose natri, thể ít).

Công thức dược phẩm có thể khác nhau giữa các nước.

CHỈ ĐỊNH

Bệnh động kinh

- Con động kinh cục bộ phức hợp hoặc đơn thuần (có hoặc không mất ý thức) có hoặc không phát triển toàn thể thứ phát.
- Con động kinh co cứng - giật rung phát triển toàn thể. Các dạng động kinh hỗn hợp.

Tegretol thích hợp cho cả đơn trị liệu và trị liệu phối hợp.

Tegretol thường không hiệu quả trong cơn vắng ý thức (động kinh cơn nhỏ) và cơn động kinh giật rung cơ (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

- Con hung cảm cấp và điều trị duy trì các rối loạn cảm xúc lưỡng cực để phòng ngừa hoặc làm giảm sự tái phát.
- Hội chứng cai rượu.
- Đau dây thần kinh sinh ba tự phát và đau dây thần kinh sinh ba do bệnh xơ cứng rải rác (điển hình hoặc không điển hình). Đau dây thần kinh lưỡi-hầu tự phát.
- Bệnh thần kinh do đái tháo đường gây đau.
- Đái tháo nhạt trung ương. Đái niệu và khát nhiều có nguồn gốc hormon thần kinh.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Bệnh động kinh

Khi có thể, nên kê đơn Tegretol dưới dạng đơn trị liệu.

Nên bắt đầu điều trị với liều thấp mỗi ngày, tăng từ từ cho đến khi đạt được hiệu quả tối ưu.

Nên điều chỉnh liều carbamazepine theo nhu cầu của từng bệnh nhân để đạt được sự kiểm soát đầy đủ các cơn động kinh. Xác định nồng độ trong huyết tương có thể giúp xác định liều tối ưu. Trong điều trị bệnh động kinh, liều carbamazepine thường đòi hỏi tổng nồng độ carbamazepine trong huyết tương khoảng 4-12 microgam/ml (17-50 micromol/lit) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Khi cộng thêm Tegretol vào điều trị chống động kinh dạng dùng, nên thực hiện điều này từ từ trong khi duy trì, hoặc nếu cần thiết, điều chỉnh liều của thuốc chống động kinh khác (xem các phần TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ DƯỢC LÝ LÂM SANG - ĐƯỢC ĐỘNG HỌC).

Nhóm bệnh nhân mục tiêu nói chung / Người lớn

Các dạng uống

Khởi đầu dùng 100 mg đến 200 mg, 1 lần hoặc 2 lần/ngày; nên tăng liều dùng từ từ - nói chung ở mức 400 mg, 2-3 lần/ngày - cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Ở một số bệnh nhân, liều 1600 mg hoặc cao hơn có thể thích hợp.

Thuốc đạn

Khi sử dụng dạng thuốc đạn thay cho các dạng uống, liều tối đa hàng ngày được giới hạn chỉ đến 1000 mg (250 mg, 4 lần/ngày, cách nhau 6 giờ).

Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc đạn trong các chỉ định khác ngoài bệnh động kinh.

Liều dùng trong cơn hung cảm cấp và điều trị duy trì các rối loạn cảm xúc lưỡng cực

Mức liều: khoảng 400-1600 mg/ngày, liều dùng thông thường là 400-600 mg/ngày chia làm 2-3 lần. Trong cơn hung cảm cấp, nên tăng liều khá nhanh, trong khi khuyến cáo dùng từng liều tăng nhỏ trong điều trị duy trì các rối loạn lưỡng cực để bảo đảm sự dung nạp tối ưu.

Liều dùng trong hội chứng cai rượu

Liều trung bình: 200 mg, 3 lần/ngày. Trong trường hợp nặng liều có thể tăng lên trong vài ngày đầu (ví dụ đến 400 mg, 3 lần/ngày). Lúc bắt đầu điều trị các biểu hiện nặng do cai rượu, nên kết hợp Tegretol với các thuốc an thần-gây ngủ (ví dụ clomethiazol, chlordiazepoxid). Sau khi giai đoạn cấp đã giảm, có thể tiếp tục dùng Tegretol dưới dạng đơn trị liệu.

Liều dùng trong đau dây thần kinh sinh ba

Liều khởi đầu 200-400 mg nên tăng từ từ mỗi ngày cho đến khi hết đau (thông thường là 200 mg, 3-4 lần/ngày). Sau đó nên giảm liều dần cho đến mức liều duy trì thấp nhất có thể được. Liều tối đa được khuyến cáo là 1200 mg/ngày. Khi đã đạt được giảm đau, nên cố gắng ngừng điều trị dần dần, cho đến khi cơn đau khác xảy ra.

Liều dùng trong bệnh thần kinh do đái tháo đường gây đau

Liều trung bình: 200 mg, 2-4 lần/ngày.

Liều dùng trong đái tháo nhạt trung ương

Liều trung bình cho người lớn: 200 mg, 2-3 lần/ngày. Ở trẻ em nên giảm liều tương ứng với tuổi và thể trọng của trẻ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận / Suy gan

Hiện không có dữ liệu về được động học của carbamazepine ở bệnh nhân suy chức năng gan hoặc suy chức năng thận.

Bệnh nhi / Trẻ em và thiếu niên

Liều dùng trong bệnh động kinh

Các dạng uống

Đối với trẻ em từ 4 tuổi trở xuống, khuyến cáo dùng liều khởi đầu 20 - 60 mg/ngày, tăng lên từng 20 mg đến 60 mg, 2 ngày một lần. Đối với trẻ em trên 4 tuổi, có thể bắt đầu điều trị với 100 mg/ngày, tăng lên từng 100 mg cách nhau một tuần.

Liều duy trì: 10 - 20 mg/kg thể trọng/ngày chia làm nhiều lần, ví dụ:

- Dưới 1 tuổi: 100 - 200 mg/ngày (= 5-10 ml = 1-2 đơn vị dung hân dịch uống)
- 1 - 5 tuổi: 200 - 400 mg/ngày (= 10-20 ml = 2x 1-2 đơn vị dung hân dịch uống)
- 6 - 10 tuổi: 400 - 600 mg/ngày (= 20 - 30 ml = 2x 2-3 đơn vị dung hân dịch uống)
- 11 - 15 tuổi: 600 - 1000 mg/ngày (= 30 - 50 ml = 3x 2-3 đơn vị dung hân dịch uống (thêm một đơn vị dung 5 ml trong trường hợp dùng 1000 mg))
- > 15 tuổi: 800 - 1200 mg/ngày (giống như liều người lớn).

Liều tối đa được khuyến cáo

Dưới 6 tuổi: 35 mg/kg/ngày

6-15 tuổi: 1000 mg/ngày

> 15 tuổi: 1200 mg/ngày.

Thuốc đạn

Khi sử dụng dạng thuốc đạn thay cho các dạng uống, liều tối đa hàng ngày được giới hạn chỉ đến 1000 mg (250 mg, 4 lần/ngày, cách nhau 6 giờ).

Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc đạn trong các chỉ định khác ngoài bệnh động kinh.

Liều dùng trong đái tháo nhạt trung ương

Ở trẻ em nên giảm liều tương ứng với tuổi và thể trọng của trẻ. Liều trung bình cho người lớn: 200 mg, 2-3 lần/ngày.

Người cao tuổi

Liều dùng trong đau dây thần kinh sinh ba

Do tương tác thuốc và dược động học của thuốc chống động kinh khác nhau, cần thận trọng khi chọn liều Tegretol cho bệnh nhân cao tuổi.

Ở bệnh nhân cao tuổi, khuyến cáo dùng liều khởi đầu 100 mg, 2 lần/ngày. Liều khởi đầu 100 mg, 2 lần/ngày nên tăng từ từ mỗi ngày cho đến khi hết đau (thông thường là 200 mg, 3-4 lần/ngày). Sau đó nên giảm liều dần cho đến mức liều duy trì thấp nhất có thể được. Liều tối đa được khuyến cáo là 1200 mg/ngày. Khi đã đạt được giảm đau, nên cố gắng ngừng điều trị dần dần, cho đến khi cơn đau khác xảy ra.

Cách dùng

Viên nén và hỗn dịch uống (lắc trước khi dùng) có thể uống trong khi ăn, sau khi ăn hoặc giữa các bữa ăn. Nên dùng các viên nén với một ít thức uống và phân con lại có thể có của viên nén nhai nên được nuốt với một ít thức uống.

Viên nén CR (cá viên hoặc nếu được kê đơn chỉ nửa viên) nên nuốt không nhai với một ít thức uống. Viên nén nhai và hỗn dịch uống (1 đơn vị dung = 5 ml = 100 mg; nửa đơn vị dung = 2,5 ml = 50 mg) đặc biệt thích hợp đối với những bệnh nhân khó nuốt viên thuốc hoặc cần điều chỉnh cần thận liều ban đầu.

Do kết quả của sự phóng thích chậm, có kiểm soát của hoạt chất từ viên nén CR, thuốc này được dùng theo liều 2 lần/ngày.

Vi liều Tegretol hỗn dịch uống được dùng để tạo ra nồng độ đỉnh cao hơn so với cùng liều tinh thể mg ở dạng viên nén, nên bắt đầu với liều thấp và tăng liều từ từ để tránh các phản ứng bất lợi.

Khi chuyển bệnh nhân từ viên nén Tegretol sang hỗn dịch uống: **điều này nên được thực hiện bằng cách dùng cùng số mg mỗi ngày với các liều nhỏ hơn, thường xuyên hơn (ví dụ hỗn dịch uống 3 lần/ngày thay vì viên nén 2 lần/ngày).**

Khi chuyển bệnh nhân từ viên nén thông thường sang viên nén CR: **kinh nghiệm lâm sàng cho thấy là ở một số bệnh nhân, liều dùng ở dạng viên nén CR có thể cần phải tăng lên.**

Khi chuyển bệnh nhân từ các công thức dạng uống sang thuốc đạn: **liều dùng ở dạng thuốc đạn cần được tăng lên khoảng 25% và được dùng chia ra các liều nhỏ, đến tối đa 250 mg, 4 lần/ngày, cách nhau 6 giờ.** Kinh nghiệm trong việc sử dụng dạng thuốc đạn còn hạn chế chỉ trong 7 ngày như một liệu pháp thay thế ở những bệnh nhân tạm thời không thể điều trị bệnh động kinh bằng đường uống, ví dụ ở những người sau phẫu thuật hoặc người bị mất ý thức.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Đã biết quá mẫn với carbamazepine hoặc các thuốc có liên quan về cấu trúc (ví dụ thuốc chống trầm cảm 3 vòng) hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân bị bloc nhĩ thất
- Bệnh nhân có tiền sử suy tủy xương
- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin gan (ví dụ rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính gan, rối loạn chuyển hóa porphyrin hỗn hợp, rối loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện da muộn).
- Chống chỉ định sử dụng Tegretol kết hợp với thuốc ức chế monoamine-oxidase (MAOI) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Độc kỹ lưỡng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nên cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Chỉ nên dùng Tegretol dưới sự giám sát y khoa. Tegretol chỉ nên được kê đơn sau khi đánh giá kỹ lợi ích và nguy cơ và dưới sự theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân có tiền sử về tổn thương tim, gan hoặc thận, có các phản ứng phụ về huyết học đối với các thuốc khác, hoặc tiến trình điều trị bằng Tegretol bị gián đoạn.

Tác dụng về huyết học

Mất bạch cầu hạt và thiếu máu bất sản có liên quan với Tegretol, tuy nhiên do tỷ lệ các tình trạng này rất thấp nên khó ước lượng nguy cơ có ý nghĩa đối với Tegretol. Nguy cơ chung trong nhóm bệnh nhân chưa được điều trị nội chung được ước tính là 4,7 người/1.000.000/năm đối với mất bạch cầu hạt và 2 người/1.000.000/năm đối với thiếu máu bất sản.

Giảm số lượng tiểu cầu hoặc bạch cầu tạm thời hoặc kéo dài xảy ra từ tình trạng đến thường xuyên liên quan với việc dùng Tegretol. Tuy nhiên, trong đa số trường hợp, những tác dụng này thoáng qua và không chắc là dấu hiệu khởi phát thiếu máu bất sản hoặc mất bạch cầu hạt. Tuy nhiên, cần thực hiện việc đếm số lượng huyết cầu toàn bộ, kể cả tiểu cầu trước khi điều trị (và có thể cả hồng cầu lưới và sắt huyết thanh) lúc ban đầu và định kỳ sau đó.

Nếu số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu thấp rõ hoặc giảm rõ trong thời gian điều trị, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân và đếm huyết cầu toàn bộ. Phải ngừng Tegretol nếu có bất kỳ dấu hiệu nào về suy tủy xương đáng kể.

Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc sớm đối với vấn đề về huyết học có thể xảy ra, cũng như các triệu chứng về phân ứng da hoặc phản ứng gan. Nếu có các phản ứng như sốt, đau họng, nổi ban, loét miệng, đờ ỉ bám tim, đốm xuất huyết hoặc ban xuất huyết, bệnh nhân nên đến hỏi ý kiến bác sĩ ngay lập tức.

Phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN, còn được gọi là hội chứng Lyell) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được báo cáo rất hiếm gặp với Tegretol. Bệnh nhân bị phản ứng da nghiêm trọng có thể phải nhập viện, vì các tình trạng này có thể đe dọa tính mạng và có thể gây tử vong. Hầu hết các trường hợp hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc (SJS/TEN) xuất hiện trong vài tháng đầu tiên dùng Tegretol. Những bệnh nhân này được ước tính xảy ra ở 1-6/10.000 người sử dụng mới ở các nước có dân số chủ yếu là người da trắng. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý xảy ra các phản ứng da nghiêm trọng (ví dụ hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell/hoại tử biểu bì nhiễm độc), phải ngừng dùng Tegretol ngay lập tức và nên xem xét điều trị theo biện pháp thích hợp.

Dược gen học (Pharmacogenomics)

Có bằng chứng ngày càng tăng về vai trò của các allele khác nhau của kháng nguyên bạch cầu người (HLA) làm cho bệnh nhân dễ bị các phản ứng bất lợi qua trung gian miễn dịch.

Liên quan với HLA-B*1502

Các nghiên cứu hồi cứu ở những bệnh nhân có nguồn gốc người Hàn Quốc và Thái Lan đã tìm thấy mối tương quan mạnh giữa các phản ứng da trong trường hợp hội chứng Stevens-Johnson (SJS)/hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) liên quan với carbamazepine và sự hiện diện của allele kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-B*1502 ở những bệnh nhân này. Tần suất của allele HLA-B*1502 trong khoảng từ 2-12% ở các nhóm dân số người Hàn Quốc và khoảng 8% ở các nhóm dân số Thái Lan. Tỷ lệ hội chứng Stevens-Johnson cao hơn (hiếm gặp hơn là rất hiếm gặp) được báo cáo ở một số nước châu Á (ví dụ Taiwan, Malaysia và Philippines) trong đó có một tần suất allele HLA-B*1502 cao hơn trong các nhóm dân số (ví dụ trên 15% ở các nhóm dân số Philippines và một số nhóm dân số Malaysia). Tần suất allele liên đến khoảng 2% đã được báo cáo ở Hàn Quốc và khoảng 6% đã được báo cáo ở Ấn Độ. Tần suất allele HLA-B*1502 không đáng kể ở những người gốc châu Âu, một số người dân châu Phi, người Mỹ da phương, các nhóm dân số người Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha được lấy máu và người Nhật (< 1%). Các tần suất allele được liệt kê ở đây đại diện cho tỷ lệ nhiễm sắc thể trong nhóm dân số đặc thù mang allele được quan tâm, có nghĩa là tỷ lệ bệnh nhân mang một bản sao của allele này trên ít nhất một trong hai nhiễm sắc thể của họ (tức là "tần suất người mang") cao gấp gần hai lần tần suất allele. Vì vậy, tỷ lệ bệnh nhân có thể có nguy cơ gặp gần hai lần tần suất allele.

Nên xem xét thử nghiệm về sự hiện diện của allele HLA-B*1502 ở những bệnh nhân có tiền sử trong các nhóm dân số có nguy cơ về mặt di truyền trước khi khởi đầu điều trị bằng Tegretol (xem Thông tin cho nhân viên y tế dưới đây). Nên tránh sử dụng Tegretol ở những bệnh nhân mà kết quả xét nghiệm tìm thấy là dương tính với HLA-B*1502 trừ khi lợi ích cao hơn rõ rệt so với nguy cơ. HLA-B*1502 có thể là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc (SJS/TEN) ở bệnh nhân người Trung Quốc đang dùng các thuốc chống động kinh khác có liên quan với hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc. Vì vậy nên xem xét tránh sử dụng những thuốc khác có liên quan với hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc ở những bệnh nhân có HLA-B*1502 dương tính, khi các liệu pháp thay thế là tương đương chấp nhận được theo cách khác. Nói chung, không khuyến cáo sàng lọc cho những bệnh nhân của các nhóm dân số có tỷ lệ HLA-B*1502 thấp. Việc sàng lọc thường không được khuyến cáo đối với bất kỳ người nào hiện đang sử dụng Tegretol vì nguy cơ hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc chủ yếu giới hạn trong vài tháng đầu điều trị, bất kể tình trạng HLA-B*1502.

Việc xác định những người mang allele HLA-B*1502 và tránh điều trị bằng carbamazepine ở những người này đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc gây ra do carbamazepine.

Liên quan với HLA-A*3101

Kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-A*3101 có thể là một yếu tố nguy cơ làm phát triển các phản ứng phụ do đa như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), ngoại ban mụn mủn toàn thân cấp tính (AGEP) và ban dát sẩn. Các nghiên cứu hồi cứu liên quan đến toàn bộ gen ở các nhóm dân số người Nhật và Bắc Âu đã báo cáo mối liên quan giữa các phản ứng da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân, ngoại ban mụn mủn toàn thân cấp tính và ban dát sẩn) liên quan với việc sử dụng carbamazepine và sự hiện diện của allele HLA-A*3101 ở những bệnh nhân này.

Tần suất allele HLA-A*3101 rất thay đổi giữa các nhóm chủng tộc, khoảng 2-5% của nhóm dân số châu Âu và khoảng 10% ở dân số người Nhật. Tần suất của allele này ước tính dưới 5% ở phần lớn nhóm dân số người châu Âu, châu Á, châu Phi và Bắc Mỹ với một số trường hợp ngoại lệ trong vòng 5-12%. Tần suất trên 15% được ước tính trong một số nhóm chủng tộc ở Nam Mỹ (Argentina và Brazil), Bắc Mỹ (US Navajo, Sioux, và Mexico Sonora Seri), miền nam Ấn Độ (Tamil Nadu) và từ 10%-15% ở các chủng tộc địa phương khác trong cùng những vùng này.

Các tần suất allele được liệt kê ở đây đại diện cho tỷ lệ nhiễm sắc thể trong nhóm dân số đặc trưng mang allele được quan tâm, có nghĩa là tỷ lệ bệnh nhân mang một bản sao của allele này trên ít nhất một trong hai nhiễm sắc thể của họ (tức là "tần suất người mang") cao gấp hai lần tần suất allele. Vì vậy, tỷ lệ bệnh nhân có thể có nguy cơ gặp phải tần suất allele.

Nhân xét thử nghiệm về sự hiện diện của allele HLA-A*3101 ở những bệnh nhân có tố tiên ở trong các nhóm dân số có nguy cơ về mặt di truyền (ví dụ những bệnh nhân thuộc các nhóm dân số người Nhật và người da trắng, bệnh nhân thuộc các nhóm dân số người Mỹ bản xứ, các nhóm dân số người Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha, người miền nam Ấn Độ và người gốc Á Rập) trước khi khởi đầu điều trị bằng Tegretol (xem Thông tin cho nhân viên y tế dưới đây). Nên tránh sử dụng Tegretol cho bệnh nhân phát hiện dương tính với HLA-A*3101 trừ khi lợi ích cao hơn rõ rệt so với nguy cơ. Nói chung, không khuyến cáo sàng lọc cho bất kỳ người nào hiện đang sử dụng Tegretol vì nguy cơ hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc chủ yếu giới hạn trong vài tháng đầu điều trị, bất kể tình trạng HLA-A*3101.

Hạn chế của việc sàng lọc di truyền

Kết quả sàng lọc di truyền phải không bao giờ thay thế cho sự cảnh giác thích hợp trên lâm sàng và kiểm soát bệnh nhân. Nhiều bệnh nhân người châu Á dương tính đối với HLA-B*1502 và được điều trị bằng Tegretol sẽ không phát triển hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc và những bệnh nhân âm tính đối với HLA-A*3101 ở bất kỳ chủng tộc nào có thể vẫn phát triển hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc. Tương tự, nhiều bệnh nhân dương tính đối với HLA-A*3101 và được điều trị bằng Tegretol sẽ không phát triển hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) hoặc ban dát sần và những bệnh nhân âm tính đối với HLA-A*3101 ở bất kỳ chủng tộc nào có thể vẫn phát triển những phản ứng phụ ở da nghiêm trọng này. Vai trò của các yếu tố có thể có khác trong sự phát triển những phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng và sự phát triển những phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng này như liều thuốc chống động kinh, sự tuân thủ dùng thuốc, thuốc dùng đồng thời, các bệnh đi kèm và mức độ theo dõi về da chưa được nghiên cứu.

Thông tin cho nhân viên y tế

Nên thực hiện thử nghiệm về sự hiện diện của allele HLA-B*1502, khuyến cáo "xác định genotype HLA-B*1502" với độ phân giải cao. Thử nghiệm là dương tính nếu phát hiện một hoặc hai allele HLA-B*1502 và thử nghiệm là âm tính nếu không phát hiện allele HLA-B*1502. Tương tự, nên thực hiện thử nghiệm về sự hiện diện của allele HLA-A*3101, khuyến cáo "xác định genotype HLA-A*3101" với độ phân giải cao tương ứng. Thử nghiệm là dương tính nếu phát hiện một hoặc hai allele HLA-A*3101 và thử nghiệm là âm tính nếu không phát hiện allele HLA-A*3101.

Các phản ứng khác ở da

Các phản ứng da nhẹ như ban da rải rác hoặc ban da dạng dát sần cũng có thể xảy ra, hầu hết đều thoáng qua và không nguy hiểm. Những phản ứng này biến mất trong vòng vài ngày hoặc vài tuần hoặc trong quá trình điều trị liên tục hoặc sau khi giảm liều. Tuy nhiên, vì có thể khó phân biệt các dấu hiệu sớm của các phản ứng da nghiêm trọng hơn với các phản ứng nhẹ thoáng qua, bệnh nhân cần phải được giám sát chặt chẽ và xem xét ngừng thuốc ngay lập tức nếu phản ứng nặng thêm khi tiếp tục sử dụng thuốc.

Allele HLA-A*3101 được tìm thấy liên quan với các phản ứng bất lợi ở da ít nghiêm trọng hơn do dùng carbamazepine và có thể dự đoán nguy cơ của những phản ứng này do dùng carbamazepine như hội chứng quá mẫn do thuốc chống co giật hoặc phát ban không nghiêm trọng (phát ban dát sần). Tuy nhiên, allele HLA-B*1502 không được tìm thấy dự đoán nguy cơ các phản ứng da đó.

Quá mẫn

Tegretol có thể gây ra các phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), rối loạn quá mẫn chậm da cơ quan với sốt, phát ban, viêm mạch, bệnh hạch bạch huyết, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, gan lách to, xét nghiệm chức năng gan bất thường và hội chứng ống mắt biến mất (phá hủy và biến mất các ống mắt trong gan) có thể xảy ra trong nhiều sự kết hợp thuốc khác nhau. Các cơ quan khác cũng có thể bị ảnh hưởng (ví dụ phổi, thận, tử cung, cơ tim, đại tràng). (Xem phần CÁC PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC).

Allele HLA-A*3101 đã được tìm thấy có liên quan với sự xuất hiện hội chứng quá mẫn, bao gồm ban dát sần.

Cần thông báo cho các bệnh nhân bị các phản ứng quá mẫn với carbamazepine rằng có khoảng 25-30% số bệnh nhân này có thể có phản ứng quá mẫn với oxcarbazepine (Trileptal).

Quá mẫn chéo có thể xảy ra giữa carbamazepine và phenytoin.

Nói chung, nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý xảy ra phản ứng quá mẫn, phải ngừng dùng Tegretol ngay lập tức.

Cơn động kinh

Cần thận trọng khi dùng Tegretol cho những bệnh nhân bị các cơn động kinh hỗn hợp bao gồm vắng ý thức, điển hình hoặc không điển hình. Trong tất cả tình trạng này, Tegretol có thể làm cơn động kinh nặng thêm. Trong trường hợp cơn động kinh nặng thêm, phải ngừng dùng Tegretol.

Có thể xảy ra tăng tần suất cơn động kinh trong khi chuyển từ công thức dạng uống sang dạng thuốc đạn.

Chức năng gan

Phải thận trọng đánh giá chức năng gan lúc khởi đầu điều trị và định kỳ trong thời gian điều trị bằng Tegretol, đặc biệt là ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan và ở bệnh nhân cao tuổi. Phải ngừng thuốc ngay trong trường hợp rối loạn chức năng gan nặng thêm hoặc bệnh gan tiến triển.

Chức năng thận

Khuyến cáo xét nghiệm phân tích nước tiểu toàn phần và kiểm tra nitơ ure máu (BUN) lúc khởi đầu điều trị và định kỳ.

Giảm natri huyết

Giảm natri huyết đã được biết xảy ra với carbamazepine. Ở những bệnh nhân có các tình trạng bệnh về thận từ trước liên quan với natri thấp hoặc những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc làm giảm natri (ví dụ thuốc lợi tiểu), các thuốc liên quan với sự tiết hormon chống bài niệu (ADH) không thích hợp), nên đo nồng độ natri trước khi khởi đầu điều trị bằng carbamazepine. Sau đó, nên đo nồng độ natri sau khoảng 2 tuần rồi ở các khoảng cách mỗi tháng cho 3 tháng đầu liệu trình hoặc theo nhu cầu lâm sàng. Đặc biệt những yếu tố nguy cơ này có thể xảy ra đối với bệnh nhân cao tuổi. Nếu quan sát thấy giảm natri huyết, hạn chế nước là biện pháp chống lại quan trọng nếu được chỉ định trên lâm sàng.

Thiếu năng tuyến giáp

Carbamazepine có thể làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp trong huyết thanh thông qua sự cảm ứng enzym, có thể cần tăng liều của liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp ở bệnh nhân bị thiếu năng tuyến giáp. Vì vậy theo dõi chức năng tuyến giáp được đề nghị để điều chỉnh liều của liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp.

Tác dụng kháng cholinergic

Tegretol cho thấy có hoạt tính kháng cholinergic nhẹ. Vì vậy bệnh nhân bị tăng áp suất nội nhãn và bị tiểu nên được theo dõi chặt chẽ trong thời gian điều trị (xem phần CÁC PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC).

Tác dụng về tâm thần

Cần lưu ý khả năng kích hoạt chứng loạn tâm thần tiềm tàng và ở bệnh nhân cao tuổi là lú lẫn và kích động.

Ý nghĩa tự tử và hành vi tự tử

Đã có báo cáo về ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược của các thuốc chống động kinh đã cho thấy tăng nhẹ nguy cơ về ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này. Vì vậy cần phải theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu của ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử và nên xem xét điều trị thích hợp. Nên khuyến khích bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên xin tư vấn y tế nếu xuất hiện ý nghĩ tự tử hoặc hành vi tự tử.

Tác dụng về nội tiết

Chảy máu giữa chu kỳ đã được báo cáo ở phụ nữ dùng Tegretol trong khi đang dùng thuốc tránh thai nhóm hormon. Độ tin cậy của thuốc tránh thai hormon có thể bị ảnh hưởng bất lợi bởi Tegretol, nên khuyến cáo phụ nữ có khả năng mang thai xem xét sử dụng các dạng tránh thai khác trong khi đang dùng Tegretol.

Theo dõi các nồng độ trong huyết tương

Mức độ sử dụng quan giữa liều dùng và nồng độ carbamazepine trong huyết tương và giữa các nồng độ trong huyết tương và hiệu quả lâm sàng hoặc khả năng dung nạp là hơi kém, việc theo dõi các nồng độ trong huyết tương có thể hữu ích trong các trường hợp sau: tăng độ nhạy về tần suất cơn động kinh /kiểm tra sự tuân thủ của bệnh nhân, trong thời kỳ mang thai, khi điều trị cho trẻ em hoặc thiếu niên; nghi ngờ rối loạn hấp thu; nghi ngờ nhiễm độc khi dùng hơn một thuốc (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Tác dụng khi giảm liều và ngừng thuốc

Ngừng đột ngột Tegretol có thể làm khởi phát cơn động kinh, vì vậy cần ngừng thuốc dần dần trong thời gian 6 tháng. Nếu phải ngừng Tegretol đột ngột ở bệnh nhân bị động kinh, việc chuyển sang dùng một hợp chất chống động kinh mới nên được thực hiện bằng một loại thuốc phù hợp.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời thuốc ức chế CYP3A4 hoặc thuốc ức chế epoxid hydrolase với carbamazepine có thể gây ra các phản ứng bất lợi (tăng nồng độ carbamazepine hoặc carbamazepine-10,11 epoxid trong huyết tương theo thứ tự tương ứng). Nên điều chỉnh liều Tegretol cho phù hợp và/hoặc theo dõi nồng độ trong huyết tương. Dùng đồng thời thuốc gây cảm ứng CYP3A4 với carbamazepine có thể làm giảm nồng độ carbamazepine trong huyết tương và hiệu quả điều trị của nó, trong khi ngừng dùng thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương. Có thể phải điều chỉnh liều Tegretol.

Carbamazepine là thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và các hệ thống enzyme pha I và pha II khác ở gan, vì vậy có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc đồng thời được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 bằng cách cảm ứng sự chuyển hóa của những thuốc này (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Cần cảnh báo cho bệnh nhân nữ có khả năng mang thai rằng việc dùng đồng thời Tegretol với các thuốc tránh thai hormon có thể làm mất hiệu quả của loại thuốc tránh thai này (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BU VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN). Khuyến cáo sử dụng các dạng tránh thai thay thế không phải hormon khi đang sử dụng Tegretol.

Lái xe và vận hành máy móc

Khả năng phản ứng của bệnh nhân có thể bị giảm do tình trạng bệnh dẫn đến các cơn động kinh và các phản ứng bất lợi bao gồm chóng mặt, buồn ngủ, mất điều hòa, song thị, giảm điều tiết và nhìn mờ đã được báo cáo với Tegretol, đặc biệt vào lúc bắt đầu điều trị hoặc liên quan với việc chỉnh liều. Vì vậy bệnh nhân cần thận trọng thích đáng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Các tác dụng đặc biệt

Hỗn dịch uống Tegretol chứa parahydroxybenzoat là chất có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể là dị ứng chéo). Nó còn chứa sorbitol, vì vậy không nên dùng cho bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

Tóm tắt về hồ sơ an toàn

Đặc biệt lưu ý khởi đầu điều trị bằng Tegretol, hoặc nếu liều khởi đầu quá cao, hoặc khi điều trị cho bệnh nhân cao tuổi, một số loại phản ứng bất lợi rất thường gặp hoặc thường gặp, ví dụ các phản ứng bất lợi ở hệ thần kinh trung ương (chóng mặt, nhức đầu, mất điều hòa, buồn ngủ, mệt mỏi, song thị); các rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn) và phản ứng dị ứng da.

Các phản ứng bất lợi liên quan với liều dùng thường giảm trong vòng vài ngày một cách tự nhiên hoặc sau khi giảm liều tạm thời. Sự xuất hiện các phản ứng bất lợi ở hệ thần kinh trung ương có thể là một biểu hiện của quá liều tương đối hoặc những biến động đáng kể về các nồng độ trong huyết tương. Trong những trường hợp này nên theo dõi các nồng độ trong huyết tương.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng và từ các báo cáo tự phát

Phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan của MedDRA. Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được sắp xếp theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng bất lợi thường gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, loại tần suất tương ứng đối với mỗi phản ứng bất lợi được đưa trên quy ước sau đây (CIOMS III): rất thường gặp (≥1/10); thường gặp (≥1/100 đến <1/10); ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000); rất hiếm gặp (<1/10.000).

Bảng 1 Các phản ứng bất lợi của thuốc

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất thường gặp:	giảm bạch cầu
Thường gặp:	giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin
Hiếm gặp:	tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết
Rất hiếm gặp:	mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, bất sản đơn thuần dòng hồng cầu, thiếu máu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, tăng hồng cầu lưới, thiếu máu tan máu.
Rối loạn hệ miễn dịch	
Hiếm gặp:	rối loạn quá mẫn chậm da cơ quan với sốt, phát ban, viêm mạch, bệnh hạch bạch huyết, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, gan lách to, xét nghiệm chức năng gan bất thường và hội chứng ống mắt biến mất (phá hủy và biến mất các ống mắt trong gan) xảy ra trong nhiều sự kết hợp thuốc khác nhau. Các cơ quan khác cũng có thể bị ảnh hưởng (ví dụ phổi, thận, tử cung, cơ tim, đại tràng).
Rất hiếm gặp:	phản ứng phản vệ, phù mạch, giảm gammaglobulin huyết
Rối loạn nội tiết	
Thường gặp:	phụ, ứ dịch, tăng cân, giảm natri huyết và giảm áp lực thẩm thấu máu do tác dụng giống hormon chống bài niệu (ADH) dẫn đến những trường hợp hiếm gặp với ngộ độc nước kèm theo ngù lìm, nôn, nhức đầu, tình trạng lú lẫn, các rối loạn thần kinh.
Rất hiếm gặp:	tiết nhiều sữa, chứng vô tử đản ống.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hiếm gặp:	thiếu hụt folate, chán ăn
Rất hiếm gặp:	rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính (rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính) và rối loạn chuyển hóa porphyrin hỗn hợp), rối loạn chuyển hóa porphyrin không cấp tính (rối loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện đa dạng)
Rối loạn tâm thần	
Hiếm gặp:	áo giá (thí giác hoặc thính giác), trầm cảm, gây hấn, kích động, bồn chồn, tình trạng lú lẫn
Rất hiếm gặp:	kích hoạt chứng loạn tâm thần
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp:	mất điều hòa, chóng mặt, buồn ngủ
Thường gặp:	song thị, nhức đầu
Ít gặp:	cử động tự ý bất thường (ví dụ run, loạn giữ tư thế, loạn trương lực cơ, máy cơ), rung giật nhãn cầu
Hiếm gặp:	rối loạn vận động, rối loạn cử động mắt, rối loạn phát âm (ví dụ loạn vận ngôn, nói lắp), múa giật-múa vờ, bệnh thần kinh ngoại biên, đi cảm, liệt nhẹ
Rất hiếm gặp:	hội chứng ác tính do thuốc an thần, viêm màng não vô khuẩn với giật rung cơ và tăng bạch cầu ưa eosin ở ngoại biên, loạn ý giác
Rối loạn mắt	
Thường gặp:	rối loạn điều tiết (ví dụ nhìn mờ)
Rất hiếm gặp:	đục thủy tinh thể, viêm kết mạc
Rối loạn tai và mê đạo	
Rất hiếm gặp:	rối loạn thính giác, ví dụ ở tai, tăng thính lực, giảm thính lực, thay đổi sự nhận biết độ cao của âm
Rối loạn tim	
Hiếm gặp:	rối loạn dẫn truyền tim
Rất hiếm gặp:	loạn nhịp, bloc nhĩ thất với ngất, nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, bệnh động mạch vành nặng thêm
Rối loạn mạch	
Hiếm gặp:	tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp
Rất hiếm gặp:	trụy tuần hoàn, thuyên tắc mạch (ví dụ thuyên tắc phổi), viêm tĩnh mạch huyết khối
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất hiếm gặp:	Quá mẫn phổi đặc trưng ví dụ bởi sốt, khó thở, viêm thành phổi nang hoặc viêm phổi
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp:	nôn, buồn nôn
Thường gặp:	khô miệng; kích thích trực tràng có thể xảy ra với dạng thuốc đạn,
Ít gặp:	tiêu chảy, táo bón
Hiếm gặp:	đau bụng
Rất hiếm gặp:	viêm tử, viêm lưỡi, viêm miệng
Rối loạn gan mật	
Hiếm gặp:	viêm gan ứ mật, viêm nhu mô gan (tế bào gan) hoặc viêm gan hỗn hợp, hội chứng ống mật biến mất, vàng da
Rất hiếm gặp:	suy gan, bệnh gan u hạt

Rối loạn da và mô dưới da
Rất thường gặp: mề đay có thể nghiêm trọng, viêm da dị ứng
Ít gặp: viêm da tróc vảy
Hiếm gặp: lupus ban đỏ hệ thống, ngứa
Rất hiếm gặp: hội chứng Steven-Johnson*, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, ban đỏ da dạng, ban đỏ nốt, rối loạn sắc tố, ban xuất huyết, mụn trứng cá, tăng tiết mồ hôi, rụng tóc, râm lông
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương
Hiếm gặp: yếu cơ
Rất hiếm gặp: rối loạn chuyển hóa xương (giảm calci trong huyết tương và giảm 25-hydroxy-cholecalciferol trong máu) dẫn đến nhuyễn xương/loãng xương, đau khớp, đau cơ, cơ thắt cơ
Rối loạn thận và tiết niệu
Rất hiếm gặp: viêm ống thận kẽ, suy thận, suy giảm chức năng thận (ví dụ albumin niệu, huyết niệu, thiếu niệu và ure huyết/nitơ huyết tăng), bi tiểu, tiểu nhiều lần
Hệ sinh sản
Rất hiếm gặp: rối loạn chức năng tinh dịch/rối loạn chức năng cương, bất thường về sinh tinh trùng (với số lượng và hoặc cử động của tinh trùng giảm)
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ đáng chú ý
Rất thường gặp: mệt mỏi
Xét nghiệm
Rất thường gặp: tăng gamma-glutamyltransferase (do cảm ứng enzym gan), thường không có ý nghĩa lâm sàng
Thường gặp: tăng phosphatase kiềm trong máu
Ít gặp: tăng transaminase
Rất hiếm gặp: tăng áp suất trong mắt, tăng cholesterol huyết, tăng lipoprotein tỷ trọng cao, tăng triglycerid huyết, Xét nghiệm chức năng tuyến giáp bất thường: giảm L-Thyroxin (thyroxin tự do, thyroxin, tri-iodothyronin) và tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu, thường không có biểu hiện lâm sàng, tăng prolactin huyết

* Ở một số nước châu Á cũng được báo cáo là hiếm gặp. Xem thêm PHẦN CHẨN BẢO VÀ THẬN TRỌNG.

Các phản ứng phụ của thuốc từ các báo cáo tự phát (tần suất không rõ)
 Các phản ứng bất lợi của thuốc sau đây có nguồn gốc từ kinh nghiệm hậu mãi với Tegretol thông qua các báo cáo trường hợp tự phát và các trường hợp trong y văn. Vì những phản ứng này đã được báo cáo từ nguyên tử một nhóm dân số cụ thể mà không xác định, không thể ước tính đáng tin cậy về tần suất, vì vậy được phân loại là không rõ. Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan của MedDRA. Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng
 Tái hoạt nhiễm virus herpes 6 ở người.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết
 Suy tủy xương.

Rối loạn hệ thần kinh
 Buồn ngủ, suy giảm trí nhớ.

Rối loạn tiêu hóa
 Viêm đại tràng.

Rối loạn hệ miễn dịch
 Phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

Rối loạn da và mô dưới da
 Phát ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), dày sừng dạng liken, mắt mộng.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết
 Gãy xương.

Xét nghiệm
 Giảm mật độ xương.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) là enzym chủ yếu xúc tác sự tạo thành chất chuyển hóa carbamazepine-10,11-epoxid. Dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 có thể dẫn đến tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương, có thể gây ra các phản ứng bất lợi. Dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm tăng tốc độ chuyển hóa carbamazepine, vì vậy dẫn đến khả năng giảm nồng độ carbamazepine trong huyết tương và giảm hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, ngừng dùng thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm tốc độ chuyển hóa carbamazepine dẫn đến tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương.

Carbamazepine là thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và hệ enzyme khác I và II ở gan, vì vậy có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 do cảm ứng sự chuyển hóa của chúng. Epoxid hydrolase ở microsom người đã được xác định là enzym chủ yếu trách nhiệm về sự tạo thành dẫn xuất 10,11-transdiol từ carbamazepine-10,11-epoxid. Dùng đồng thời với thuốc ức chế epoxid hydrolase ở microsom người có thể dẫn đến tăng nồng độ carbamazepine-10,11-epoxid trong huyết tương.

Các tương tác dẫn đến chống chỉ định
 Chống chỉ định sử dụng Tegretol kết hợp với thuốc ức chế monoamine-oxidase (MAOI); trước khi dùng Tegretol phải ngừng thuốc ức chế MAOI trong ít nhất 2 tuần hoặc lâu hơn nếu tình trạng lâm sàng cho phép (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương
Vì nồng độ carbamazepine trong huyết tương tăng có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi (ví dụ chóng mặt, buồn ngủ, mất điều hòa, song thị), cần điều chỉnh liều Tegretol cho phù hợp và/hoặc theo dõi nồng độ trong huyết tương khi dùng đồng thời với các chất được mô tả dưới đây:

- Thuốc giảm đau, chống viêm: dextropropoxyphen, ibuprofen.
- Androgen: danazol.
- Kháng sinh: các kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ erythromycin, troleandomycin, josamycin, clarithromycin), ciprofloxacin.
- Thuốc chống trầm cảm: có thể là desipramin, fluoxetine, fluvoxamin, nefazodon, paroxetine, trazodon, viloxazin.
- Thuốc chống động kinh: stiripentol, vigabatrin.
- Thuốc kháng nấm: các azol (ví dụ itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). Các thuốc chống động kinh thay thế có thể được khuyến cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol hoặc itraconazol.
- Thuốc kháng histamin: loratadin, terfenadin.
- Thuốc chống loạn thần: olanzapin.
- Thuốc chống lao: isoniazid.
- Thuốc chống virus: các thuốc ức chế protease để điều trị virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) (ví dụ: ritonavir).
- Thuốc ức chế anhydrase carbonic: acetazolamid.
- Thuốc trị bệnh tim mạch: acepromidol.
- Thuốc trị bệnh đường tiêu hóa: có thể là cimetidin, omeprazol.
- Thuốc giãn cơ: oxybutynin, dantrolen.
- Thuốc ức chế ngưng kết tiểu cầu: ticlopidin.

Các tương tác khác: nước bưởi, nicotinamid (chỉ với liều cao).

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính carbamazepine-10,11-epoxid trong huyết tương

Vì nồng độ carbamazepine-10,11-epoxid trong huyết tương tăng có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi (ví dụ chóng mặt, buồn ngủ, mất điều hòa, song thị), cần điều chỉnh liều Tegretol cho phù hợp và/hoặc theo dõi nồng độ trong huyết tương khi dùng đồng thời với các chất được mô tả dưới đây:

- Loxapin, quetiapin, primidon, progabid, acid valproic, valnactamid và valpromid.
- Các thuốc có thể làm giảm nồng độ carbamazepine trong huyết tương
- Liều Tegretol có thể phải được điều chỉnh khi dùng đồng thời với các chất được mô tả dưới đây:
- Thuốc chống động kinh: felbamát, methsuximid, oxcarbazepin, phenobarbital, phenisuximid, phenytoin (để tránh ngộ độc phenytoin và nồng độ carbamazepine dưới mức điều trị, khuyến cáo điều chỉnh nồng độ phenytoin trong huyết tương còn 13 microgam/ml trước khi dùng thêm carbamazepine vào điều trị), fosphenytoin, primidon, và mặc dù các dữ liệu trải nghiệm một phần, cũng có thể là clonazepam.
- Thuốc chống khối u tân sinh: cisplatin hoặc doxorubicin.
- Thuốc chống lao: rifampicin.
- Thuốc giãn phế quản hoặc thuốc trị hen: theophyllin, aminophyllin.
- Thuốc da liễu: isotretinoin.

Các tương tác khác: các chế phẩm được thảo chữa có St John's wort (Hypericum perforatum).

Ảnh hưởng của Tegretol trên nồng độ trong huyết tương của các thuốc dùng đồng thời

Carbamazepine có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương, hoặc ngay cả làm mất hoạt tính của một số thuốc. Có thể cần phải điều chỉnh liều dùng của các thuốc sau đây theo các yêu cầu trên lâm sàng:

Thuốc giảm đau, chống viêm: buprenorphin, methadon, paracetamol (dùng dài hạn carbamazepine và paracetamol (acetaminophen) có thể liên quan với độc tính đối với gan), phenazon (antipyrin), tramadol.

Kháng sinh: doxycyclin, rifabutin.

Thuốc chống đông: các thuốc chống đông dạng uống (ví dụ warfarin, phenprocoumon, dicoumarol và acenocoumarol).

Thuốc chống trầm cảm: bupropion, citalopram, mianserin, nefazodon, sertraline, trazodon, thuốc chống trầm cảm 3 vòng (ví dụ imipramin, amitriptylin, nortriptylin, clomipramin).

Thuốc chống nôn: aprepitant

Thuốc chống động kinh: clobazam, clonazepam, ethosuximid, felbamát, lamotrigin, oxcarbazepin, primidon, tiagabin, topiramát, acid valproic, zonisamid, để tránh ngộ độc phenytoin và nồng độ carbamazepine dưới mức điều trị, khuyến cáo điều chỉnh nồng độ phenytoin trong huyết tương còn 13 microgam/ml trước khi dùng thêm carbamazepine vào điều trị. Đã có báo cáo hiếm gặp về tăng nồng độ mephenytoin trong huyết tương.

Thuốc kháng nấm: itraconazol, voriconazol. Các thuốc chống động kinh thay thế có thể được khuyến cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol hoặc itraconazol.

Thuốc trị giun: praziquantel, albendazol.

Thuốc chống khối u tân sinh: imatinib, cyclophosphamid, lapatinib, temsirolimus.

Thuốc chống loạn thần: clozapin, haloperidol và bromperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon.

Thuốc chống virus: các thuốc ức chế protease để điều trị virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) (ví dụ: indinavir, ritonavir, saquinavir).

Thuốc chống lo âu: alprazolam, midazolam.

Thuốc giãn phế quản hoặc thuốc trị hen: theophyllin.

Thuốc tránh thai: thuốc tránh thai hormon (nên xem xét các phương pháp tránh thai thay thế).

Thuốc trị bệnh tim mạch: thuốc chẹn kênh calci (nhóm dihydropyridin) (ví dụ felodipin, digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, wabradin, fenofibrate), các corticosteroid (ví dụ prednisolon, dexamethason).

Thuốc dùng trong rối loạn chức năng cương: tadalafil.

Thuốc ức chế miễn dịch: ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Thuốc tuyến giáp: levothyroxin.

Các tương tác khác: các sản phẩm chứa oestrogen và/hoặc progesteron.

Các sự kết hợp cần xem xét
 Đã có báo cáo việc dùng đồng thời carbamazepine và levetiracetam làm tăng độc tính do carbamazepine.

Đã có báo cáo việc dùng đồng thời carbamazepine và isoniazid làm tăng độc tính đối với gan do isoniazid.

Dùng kết hợp carbamazepine với lithium hoặc metoclopramid, và dùng kết hợp carbamazepine với thuốc an thần (haloperidol, thioridazin) có thể dẫn đến tăng các phản ứng bất lợi về thần kinh (đối với sự kết hợp sau các thuốc thậm chí chỉ có "nồng độ ở mức điều trị trong huyết tương").

Dùng đồng thời Tegretol và một số thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazid, furosemid) có thể dẫn đến giảm natri huyết tương cũng.

Carbamazepine có thể đối kháng tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực (ví dụ pancuronium). Có thể cần phải tăng liều dùng của những thuốc này và nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để có phục hồi sau sự phong bế thần kinh-cơ nhanh hơn mong đợi.

Carbamazepine, giống như các thuốc hoạt hóa tâm thần khác, có thể làm giảm sự dung nạp rượu. Vì vậy nên khuyến bệnh nhân kiêng rượu.

Cần thiệp vào xét nghiệm huyết thanh học
 Do sự can thiệp, Carbamazepine có thể dẫn đến nồng độ perphenazin dung tính giả trong phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Carbamazepine và chất chuyển hóa 10,11-epoxid có thể dẫn đến nồng độ chất chống trầm cảm 3 vòng dương tính giả trong phương pháp thử nghiệm miễn dịch hình quang phân cực.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai
 Con của những người mẹ bị bệnh động kinh đã được biết là dễ có các rối loạn phát triển, kể cả dị tật. Mặc dù còn thiếu bằng chứng quyết định từ các nghiên cứu có đối chứng với đơn trị liệu bằng carbamazepine, đã có báo cáo về các rối loạn phát triển và dị tật, bao gồm tật nứt đốt sống và cũng có các dị tật bẩm sinh khác, ví dụ khuyết tật cơ mặt, dị tật tim mạch, tật lệ tiểu thấp và các dị tật bao gồm các hệ cơ quan khác nhau đã được báo cáo liên quan với việc sử dụng Tegretol. Dựa trên dữ liệu trong một chương trình lưu trữ dữ kiện phụ nữ mang thai ở Bắc Mỹ, tỷ lệ dị tật bẩm sinh nặng, được định nghĩa là một bất thường về cấu trúc có tầm quan trọng về mặt ngoại khoa, nội khoa hoặc thính giác, được chẩn đoán trong vòng 12 tuần sau sinh là 3,0% (khoảng tin cậy (CI) 95% 2,1-4,2%) trong số những người mẹ sử dụng đơn trị liệu bằng carbamazepine trong 3 tháng đầu của thai kỳ và 1,1% (khoảng tin cậy 95% 0,35-2,5%) trong số những phụ nữ mang thai không sử dụng bất kỳ thuốc chống động kinh nào (nguy cơ tương đối 2,7, khoảng tin cậy 95% 1,1-7,0).

Cần lưu ý đến những điều sau đây:

- Những phụ nữ mang thai bị động kinh cần được điều trị với sự thận trọng đặc biệt.

- Nếu người phụ nữ đang dùng Tegretol có thai hoặc dự định có thai, hoặc nếu việc có bất đầu điều trị Tegretol phát sinh trong khi có thai, phải cân nhắc kỹ giữa lợi ích dự tính khi dùng thuốc so với nguy cơ có thể có, đặc biệt là trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

- Ở những phụ nữ có khả năng mang thai, bất cứ khi nào có thể, nên kê đơn Tegretol dưới dạng đơn trị liệu, vì tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở con của những phụ nữ được điều trị kết hợp các thuốc chống động kinh cao hơn so với ở con của những phụ nữ được dùng các thuốc riêng rẽ dưới dạng đơn trị liệu. Ngay cả dị tật sau khi sử dụng carbamazepine dưới dạng đa trị liệu có thể thay đổi tùy thuộc vào các loại thuốc đặc hiệu được sử dụng và có thể cao hơn dạng phối hợp đa trị liệu có bao gồm valproate.

- Khuyến cáo nên dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả và theo dõi nồng độ trong huyết tương. Có thể duy trì nồng độ trong huyết tương ở mức thấp của phạm vi điều trị 4-12 microgam/ml miễn là duy trì được sự kiểm soát cơn động kinh. Có bằng chứng cho thấy nguy cơ dị tật với carbamazepine có thể phụ thuộc liều dùng tức là với liều < 400 mg/ngày, tỷ lệ dị tật thấp hơn so với các liều carbamazepine cao hơn.

- Bệnh nhân phải được tư vấn về khả năng tăng nguy cơ dị tật và được cung cấp cơ hội sàng lọc trước khi sinh.

- Trong thời kỳ mang thai, không được gián đoạn việc điều trị bằng một thuốc chống động kinh có hiệu quả vì sự tăng năng bệnh sẽ có hại cho cả người mẹ và thai nhi.

Theo dõi và phòng ngừa
 Thiếu hụt acid folic đã được biết xảy ra trong khi có thai. Đã có báo cáo là các thuốc chống động kinh làm nặng thêm sự thiếu acid folic. Sự thiếu hụt này có thể góp phần làm tăng tỷ lệ khuyết tật bẩm sinh ở con của những phụ nữ dùng kháng động kinh điều trị. Vì vậy khuyến cáo bổ sung acid folic trước và trong thời kỳ mang thai.

Ở trẻ sơ sinh
 Để phòng ngừa các rối loạn chảy máu ở con, cũng có khuyến cáo dùng vitamin K, cho người mẹ trong các tuần cuối của thai kỳ cũng như cho trẻ sơ sinh.

Đã có một vài trường hợp cơ giật ở trẻ sơ sinh và/hoặc suy hô hấp liên quan với việc người mẹ sử dụng Tegretol và các thuốc chống động kinh khác đồng thời. Một vài trường hợp nôn, tiêu chảy và/hoặc giảm bú ở trẻ sơ sinh cũng đã được báo cáo liên quan với việc người mẹ sử dụng Tegretol. Những phản ứng này có thể đại diện cho hội chứng ngưng thuốc ở trẻ sơ sinh.

Phụ nữ có khả năng mang thai và các biện pháp tránh thai
 Do sự cảm ứng enzym, Tegretol có thể dẫn đến mất hiệu quả điều trị của các thuốc tránh thai dạng uống chứa oestrogen và/hoặc progesteron. Nên khuyến cáo phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng các phương pháp tránh thai khác trong khi đang điều trị bằng Tegretol.

Phụ nữ cho con bú
 Carbamazepine đi vào sữa mẹ (khoảng 25-60% nồng độ trong huyết tương). Cần cân nhắc lợi ích của việc cho con bú so với khả năng có các tác dụng bất lợi không đáng kể xảy ra cho trẻ. Những người mẹ đang dùng Tegretol có thể cho con bú, miễn là trẻ được theo dõi về các phản ứng bất lợi có thể có (ví dụ buồn ngủ quá mức, phản ứng dị ứng da). Đã có một số báo cáo về viêm gan ở mặt ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm carbamazepine trong thời kỳ trước khi sinh và/hoặc trong khi cho con bú. Vì vậy trẻ sơ sinh bú mẹ của những người mẹ được điều trị bằng carbamazepine phải được theo dõi cẩn thận đối với các tác dụng bất lợi về gan mật.

Khả năng sinh sản

Đã có báo cáo các trường hợp rất hiếm gặp về suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới và/hoặc sinh tinh trùng bất thường.

QUÁ LIỀU

Dấu hiệu và triệu chứng

Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều hiện tại thường bao gồm hệ thần kinh trung ương, tim mạch, hô hấp và các phản ứng bất lợi của thuốc được đề cập ở phần CÁCH PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC.

Hệ thần kinh trung ương

Suy nhược hệ thần kinh trung ương, mất định hướng, mức độ ý thức giảm, buồn ngủ, kích động, ảo giác, hôn mê, nhìn mờ, nổi lồi, loạn vận ngôn, rung giật nhãn cầu, mất điều hòa, rối loạn vận động, tăng phản xạ bản đầu sau đó giảm phản xạ, co giật, rối loạn tâm thần-vận động, giết rung cơ, giảm thân nhiệt, giãn đồng tử.

Hệ hô hấp

Suy hô hấp, phù phổi.

Hệ tim mạch

Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, thỉnh thoảng tăng huyết áp, rối loạn dẫn truyền với phức hợp QRS rộng, ngắt liên quan với ngừng tim.

Hệ tiêu hóa

Nôn, chướng bụng đầy dạ, giảm nhu động ruột.

Hệ cơ xương

Đã có một số trường hợp tiêu cơ vân được báo cáo liên quan với ngộ độc carbamazepine.

Chức năng thận

Biểu hiện, thiếu niệu hoặc vô niệu, ứ dịch, ngộ độc nước do tác dụng giống hormon chống bài niệu (ADH) của carbamazepine.

Các kết quả xét nghiệm

Giảm natri huyết, có thể có nhiễm toan chuyển hóa, có thể có tăng đường huyết, tăng creatin phosphokinase ở cơ.

Điều trị

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cần tiến hành xử trí căn cứ vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân; nhập viện. Đo nồng độ thuốc trong huyết tương để xác nhận sự ngộ độc carbamazepine và xác minh mức độ quá liều.

Rửa dạ dày và dùng than hoạt. Chậm trễ rửa dạ dày có thể làm trì hoãn sự hấp thụ, dẫn đến tái phát trong khi đang phục hồi sau ngộ độc. Chăm sóc y tế hỗ trợ tại các đơn vị điều trị tích cực, theo dõi tim và điều chỉnh cân thân sự mất cân bằng điện giải.

Khuyến cáo đặc biệt

Khuyến cáo loại bỏ chất độc ra khỏi máu bằng than hoạt. Thẩm phân máu là phương pháp điều trị có hiệu quả trong xử trí quá liều carbamazepine.

Cần đo trước sự tái phát và tăng nặng triệu chứng vào ngày thứ 2 và ngày thứ 3 sau khi bị quá liều do sự hấp thu trì hoãn.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng (MOA)

Cơ chế tác dụng của carbamazepine-hoạt chất của Tegretol, chỉ được giải thích một phần. Carbamazepine làm ổn định màng thần kinh bị quá kích thích, ức chế sự phóng điện của tế bào thần kinh lập lại và làm giảm sự lan truyền các xung động quá kích thích qua synap. Người ta cho rằng một số phòng ngừa sự phóng lặp lại lập lại điện thế hoạt động phụ thuộc natri trong tế bào thần kinh được kích thích qua việc chặn kênh natri phụ thuộc vào sử dụng và vào điện thế có thể là cơ chế tác dụng chính của thuốc.

Trong khi sự giảm phóng thích glutamate và sự ổn định màng tế bào thần kinh có thể giải thích chủ yếu cho tác dụng chống động kinh, đặc tính chống cơn hưng cảm của carbamazepine có thể là do tác dụng làm giảm sự quay vòng của dopamin và noreadrenalin.

Dược lực học

Là một thuốc chống động kinh, phổ hoạt động của nó bao gồm: cơn động kinh cục bộ (đơn thuần và phức hợp), có hoặc không phát triển toàn thể thứ phát, cơn động kinh co cứng-giật rung phát triển toàn thể, cũng như kết hợp của các dạng động kinh này.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, Tegretol được dùng dưới dạng đơn trị liệu cho những bệnh nhân bị động kinh - đặc biệt là trẻ em và thiếu niên - đã được báo cáo có tác dụng hướng tâm thần, bao gồm tác dụng tích cực trên các triệu chứng lo âu và trầm cảm cũng như làm giảm sự dễ bị kích thích và gây hấn. Trong một số nghiên cứu, các tác dụng không chắc chắn hoặc không có tác dụng về sự nhận thức và biểu hiện tâm thần-vận động, còn tùy thuộc vào liều dùng, đã được báo cáo. Trong các nghiên cứu khác, đã quan sát thấy tác dụng có lợi đối với sự chú ý, nhận thức/trí nhớ.

Là một thuốc hướng tâm thần, Tegretol có hiệu quả lâm sàng trong một số rối loạn thần kinh, ví dụ phòng ngừa các cơn đau kịch phát trong đau dây thần kinh sinh ba tự phát và thứ phát; ngoài ra thuốc còn được sử dụng để giảm đau do thần kinh trong các tình trạng khác nhau, bao gồm bệnh thần, dị cảm sau chấn thương và đau dây thần kinh sau nhiễm herpes; trong khi chống cai rượu, thuốc làm giảm nguy cơ tái phát và cải thiện các triệu chứng cai rượu (ví dụ quá kích động, run, đáng dè dặt); trong dài thời hạn trung ương, Tegretol làm giảm thể tích nước tiểu và giảm cảm giác khát.

Là một thuốc hướng tâm thần, Tegretol đã chứng tỏ có hiệu quả lâm sàng trong các rối loạn cảm xúc, tức là điều trị cơn hưng cảm cấp tính hầu hết trị duy trì các rối loạn cảm xúc lưỡng cực (hưng cảm-trầm cảm), khi được dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, hoặc lithium, trong rối loạn phân liệt cảm xúc dạng kịch động và cơn hưng cảm dạng kịch động kết hợp với các thuốc an thần khác và trong các giai đoạn tái phát theo chu kỳ nhanh.

Dược động học

Hấp thu

Viên nén carbamazepine được hấp thu hầu như hoàn toàn nhưng tương đối chậm. Viên nén thông thường và viên nén nhai có nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc không đổi trong vòng 12 giờ và 6 giờ sau khi dùng các liều uống theo thứ tự tương ứng. Với dạng hỗn dịch uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 giờ và với dạng thuốc đạn nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng trung bình 12 giờ. Về lượng hoạt chất được hấp thu, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa các dạng bào chế dùng đường uống. Sau khi dùng một liều đơn 400 mg carbamazepine (viên nén), nồng độ đỉnh của carbamazepine dạng không biến đổi trong huyết tương khoảng 4,5 microgam/ml.

Khi dùng viên nén CR liều duy nhất và liều lặp lại, các viên nén CR tạo ra nồng độ đỉnh của hoạt chất trong huyết tương khoảng 25% thấp hơn so với viên nén thông thường; nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 24 giờ. Viên nén CR đem lại sự giảm chi số biến động có ý nghĩa thống kê, nhưng không làm giảm nồng độ thấp nhất trong huyết tương (C_{min}) có ý nghĩa ở trạng thái ổn định. Sự biến động nồng độ trong huyết tương với chế độ liều dùng 2 lần/ngày là thấp. Sinh khả dụng của viên nén Tegretol CR khoảng 15% thấp hơn so với sinh khả dụng của các dạng bào chế dùng đường uống khác.

Khi dùng thuốc đạn, lượng carbamazepine được hấp thu khoảng 25% thấp hơn so với viên nén. Không có sự thay đổi chi số biến động, nhưng sự giảm nhẹ nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ thấp nhất trong huyết tương (C_{min}) so với viên nén được tìm thấy ở trạng thái ổn định. Đối với các liều đến 300 mg carbamazepine, khoảng 75% tổng lượng hấp thu đến được toàn hầu máu toàn thân trong vòng 6 giờ sau khi sử dụng. Kết quả dẫn đến khuyến cáo là liều tối đa hàng ngày được giới hạn ở 250 mg, 4 lần/ngày.

Nồng độ carbamazepine trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng khoảng 1-2 tuần, phụ thuộc vào sự tác dụng bởi carbamazepine ở từng cá thể và cảm ứng ở các cá thể khác nhau do cảm ứng gây cảm ứng enzym, cũng như phụ thuộc vào tình trạng thực địa điều trị, liều dùng và thời gian điều trị.

Nồng độ carbamazepine trong huyết tương ở trạng thái ổn định được xem là "nồng độ điều trị" thay đổi đáng kể giữa các bệnh nhân. Đối với đa số bệnh nhân, nồng độ từ 4-12 microgam/ml tương ứng với 17-50 microgam/lít đã được báo cáo. Nồng độ carbamazepine-10, 11-epoxid (chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý) khoảng 30% nồng độ carbamazepine.

Dùng thuốc ăn không ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ và mức độ hấp thu, bất kể dạng bào chế của Tegretol.

Phân bố

Giá trị sự hấp thu carbamazepine hoàn toàn, mức thể tích phân bố biểu kiến từ 0,8-1,9 lít/kg.

Carbamazepine đi qua nhau thai. Carbamazepine gắn kết với protein huyết thanh ở mức độ 70-80%. Nồng độ của chất chuyển biến đổi trong dịch não tủy và nước bọt phản ánh phần không gắn kết với protein trong huyết tương (20-30%). Nồng độ trong sữa mẹ được tìm thấy tương đương với 25-60% nồng độ tương ứng trong huyết tương.

Biến đổi sinh học/Chuyển hóa

Carbamazepine được chuyển hóa ở gan, tại đó đường biến đổi sinh học epoxid là đường quan trọng nhất, tạo ra chất dẫn xuất 10,11-transdiol và glucuronid là các chất chuyển hóa chính. Cytochrom P4503A4 đã được xác định là dạng đồng đẳng chính chịu trách nhiệm đối với sự tạo thành carbamazepine-10,11 epoxid có hoạt tính dược lý từ carbamazepine. 9-hydroxy-methyl-10-cabamoyl acridan

là một chất chuyển hóa nhỏ liên quan với đường này. Sau khi uống một liều đơn carbamazepine, khoảng 30% thuốc xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng các sản phẩm cuối cùng qua đường epoxid. Các đường biến đổi sinh học quan trọng khác đối với carbamazepine dẫn đến nhiều loại hợp chất được monohydroxy hóa khác nhau, cũng như đối với N-glucuronid của carbamazepine được tạo ra bởi UGT2B7.

Thời kỳ

Thời gian bán thải của carbamazepine dạng không đổi trung bình khoảng 36 giờ sau khi dùng một liều đơn, trong khi sau khi dùng liều lặp lại, trung bình chỉ từ 16-24 giờ (sự tác dụng của hệ thống mono-oxygenase ở gan), phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc. Ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các thuốc gây cảm ứng enzym gan khác (ví dụ phenytoin, phenobarbiton), đã ghi nhận các trị số thời gian bán thải trung bình từ 9-10 giờ.

Thời gian bán thải trung bình của chất chuyển hóa 10, 11-epoxid trong huyết tương khoảng 6 giờ sau khi dùng chính các liều đơn epoxid dùng uống.

Sau khi uống một liều đơn carbamazepine 400 mg, 72% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu và 28% trong phân. Trong nước tiểu, khoảng 2% liều này được phục hồi dưới dạng thuốc không biến đổi và khoảng 1% dưới dạng chất chuyển hóa 10, 11-epoxid có hoạt tính dược lý.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Do tăng thải trừ carbamazepine, trẻ em có thể cần các liều carbamazepine cao hơn (tính bằng mg/kg) so với người lớn.

Người cao tuổi

Không có biểu hiện thay đổi về dược động học của carbamazepine ở bệnh nhân cao tuổi so với người lớn trẻ tuổi.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Hiện chưa có đủ liệu về dược động học của carbamazepine ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

CÁC NGHIỆM CỨU LÂM SÀNG

Chưa có các thử nghiệm lâm sàng gắn liền với Tegretol được thực hiện.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Các dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với người đưa trên các nghiên cứu thường quy về độc tính liều đơn, độc tính liều lặp lại, độc tính gan và khả năng gây ung thư. Tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật không đủ để loại trừ tác dụng gây quái thai của carbamazepine.

Độc tính tái chế ở trực tràng

Khả năng dung nạp tại chỗ của thuốc đạn carbamazepine được dùng bằng đường trực tràng cho tới 1 lần/ngày trong 2 tuần không khác với các dạng vạt đối chứng chỉ dùng chất dẫn.

Khả năng gây ung thư

Ở chuột được điều trị bằng carbamazepine trong 2 năm, đã có sự tăng tỷ lệ khối u tế bào gan ở chuột cái và khối u tinh hoàn lành tính ở chuột đực. Tuy nhiên không có bằng chứng là các quan sát này có bất kỳ ý nghĩa nào đối với việc sử dụng carbamazepine điều trị ở người.

Độc tính gen

Không tìm thấy độc tính gen của carbamazepine trong nhiều nghiên cứu khác nhau trên các vi khuẩn tiêu chuẩn và khả năng gây đột biến trên động vật có vú.

Độc tính đối với sinh sản

Bằng chứng tích lũy từ các nghiên cứu khác nhau trên động vật ở chuột nhắt, chuột lớn và thỏ cho thấy là carbamazepine không có tiềm năng gây quái thai hoặc chỉ có rất ít ở các liều có ý nghĩa đối với người. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật không đủ để loại trừ tác dụng gây quái thai của carbamazepine. Trong một nghiên cứu về sinh sản ở chuột lớn, có thấy giảm sự lên cân của chuột con bú mẹ ở mức liều dùng cho chuột mẹ là 192 mg/kg/ngày.

TƯƠNG KÝ

Chưa được biết.

HẠN DÙNG

Tegretol 200: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Tegretol 200: bảo quản dưới 30°C và tránh ẩm.

Không dùng Tegretol quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ XỬ LÝ

Lưu ý: Tegretol phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GAI

Tegretol 200: Hộp 5 vỉ x 10 viên nén.

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Farma S.p.A. Via Provinciale Schito 131, Torre Annunziata (NA), Italy

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 3, 2013

@ = nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland