

TEGRETOL® / ТЕГРЕТОЛ®

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-10188/30.12.07
666/14.12.04	<i>M. M. M.</i>

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TEGRETOL® / ТЕГРЕТОЛ®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: 5-carbamoyl-5H-dibenz-[b,f]-azepin (carbamazepine)

Всяка таблетка съдържа 200 mg carbamazepine.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

- Таблетки 200 mg x 50

4. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Терапевтични показания

Епилепсия

- Комплексни или прости парциални пристъпи (с или без загуба на съзнание) с или без вторична генерализация
- Генерализирани тонично-клонични пристъпи. Смесени форми на пристъпи.

TEGRETOL® е подходящ както за монотерапия, така и за комбинирана терапия.

TEGRETOL® обикновено не е ефективен при абсанси (petit mal) и миоклонични гърчове (виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Остра мания и поддържащо лечение при биполярни афективни разстройства за превенция или редукция на рецидивите.

Синдром на алкохолна абстиненция.

Идиопатична тригеминална невралгия и тригеминална невралгия, дължаща се на мултиплена склероза (както типична, така и атипична). Идиопатична глософарингеална невралгия.

Болезнена диабетна невропатия.

Безвкусен диабет - централен тип. Полиурия и полидипсия с неврохормонален произход.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките може да се приемат преди, след или по време на хранене, както и между отделните хранения с малко количество течност.

Поради лекарствени взаимодействия и различна фармакокинетика на различните антиепилептици, дозата на TEGRETOL® трябва да се прецени внимателно при пациенти в напреднала възраст.



Епилепсия

Препоръчва се, когато е възможно, TEGRETOL® да се прилага като монотерапия.

Терапията трябва да започне с ниска дневна дозировка, с постепенно повишаване до постигане на оптимален ефект.

Определянето на плазмените нива на TEGRETOL® може да спомогне за установяване на оптималната дозировка (виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Ако TEGRETOL® се прибавя към започната вече антиепилептична терапия, неговото включване трябва да стане при запазване или ако е необходимо, след адаптиране на дозировката на другото противоепилептично лекарство(а) (виж раздел 4.5. "Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие").

Възрастни

Първоначално 100-200 mg, един или два пъти дневно; постепенно повишаване на дозировката до около 400 mg, два-три пъти дневно, до постигане на оптимален ефект. При някои пациенти е необходима дозировка от 1600 mg или дори 2000 mg дневно.

Деца

При деца под 4 годишна възраст се препоръчва да се започне с 20 до 60 mg/kg дневно, с увеличение на дозировката с 20 до 60 mg на всеки втори ден. При деца над 4 годишна възраст лечението може да започне с 100 mg дневно, последвано от ежеседмично увеличение с по 100 mg.

Поддържаща доза: 10-20 mg/kg телесно тегло дневно в отделни приеми, т.е.:

До: 1 година:	100-200 mg дневно
1-5 години:	200-400 mg дневно
6-10 години:	400-600 mg дневно
11-15 години:	600-1000 mg дневно

Тригеминална невралгия

Постепенно повишаване на началната дозировка от 200-400 mg дневно до облекчаване на болката (обикновено 200 mg, 3-4 пъти дневно). След това постепенно намалете дозировката до най-ниската възможна поддържаща доза.

При пациенти в напреднала възраст се препоръчва начална дозировка от 100 mg два пъти дневно.

Синдром на алкохолна абстиненция

Дозировка: 200 mg, три пъти дневно. При тежки случаи дозата може да се повиши през първите няколко дни (напр. до 400 mg, 3 пъти дневно). При започване на лечението при тежка абстиненция TEGRETOL® трябва да се прилага в комбинация със седативни хипнотици (напр. clomethiazole, chlordiazepoxide). След преминаване на острия стадий може да се продължи с монотерапия с TEGRETOL®.



Безвкусен диабет - централен тип

Обичайна дозировка при възрастни: 200 mg 2-3-пъти дневно. При деца дозировката трябва да се намали пропорционално на възрастта и телесното тегло.

Болезнена диабетна невропатия

Обичайна дозировка: 200mg 2-4 пъти дневно.

Остра мания и профилактика на биполярни афективни разстройства

Дозов диапазон: около 400-1600 mg дневно, обичайната дозировка е 400-600 mg дневно, в 2-3 разделени приема. При лечение на остра мания дозировката трябва да се увеличи по-бързо, докато при профилактика на биполярни разстройства се препоръчват по-малки увеличения на дозата, за да се осигури оптимална поносимост.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към карбамазепин или към лекарства с подобна структура (напр. трициклически антидепресанти) или някое от помощните вещества на лекарството. Пациенти с атриовентрикуларен блок, анамнеза за супресия на костно-мозъчната функция или анамнеза за остра интерминентна порфирия. Поради структурно сходство между TEGRETOL® и трициклическите антидепресанти не се препоръчва комбинация на TEGRETOL® с моноаминоксидазни инхибитори (MAO-инхибитори); преди започване на терапия с TEGRETOL®, приложението на MAO-инхибитори трябва да бъде преустановено за най-малко две седмици или повече, ако клиничното състояние позволява.

4.4. Специални предпазни мерки

Приложението на TEGRETOL® се свързва с агранулоцитоза и апластична анемия, но поради много ниската честота на тези състояния е трудно да се прецени потенциалния риск. Общият риск при нелекувана популация се оценява на 4,7 случая на 1 000 000 годишно за агранулоцитоза и 2,0 случая на 1 000 000 годишно за апластична анемия.

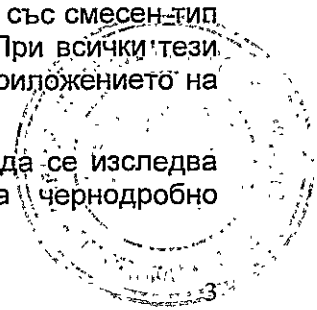
В отделни случаи или по-често при терапия с TEGRETOL® е наблюдавано преходно или постоянно понижение в броя на тромбоцитите или левкоцитите. В повечето случаи обаче, тези ефекти са преходни и е малко вероятно те да сигнализират начало на апластична анемия или агранулоцитоза. Преди започване на терапията и периодично след това е необходимо да се прави пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцити и по възможност ретикулоцити и серумно желязо, за да се дефинират изходните стойности. Терапията с TEGRETOL® трябва да се преустанови при поява на всякакви симптоми на значима костно-мозъчна супресия.

При признаци или симптоми на тежки кожни реакции (напр. Синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell), приложението на TEGRETOL® трябва да се преустанови незабавно.

TEGRETOL® трябва да се прилага само под лекарски контрол.

TEGRETOL® трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със смесен тип епилепсия, които включват абсанси, както типични, така и атипични. При всички тези състояния TEGRETOL® може да изостри пристъпите. В тези случаи приложението на TEGRETOL® трябва да се преустанови.

При започване на лечението и периодично след това е необходимо да се изследва чернодробната функция, особено при пациенти с анамнеза за чернодробно



заболяване и пациенти в напреднала възраст. Терапията трябва да се преустанови веднага след утежняване на чернодробната дисфункция или при поява на активно чернодробно заболяване.

Пациентите трябва да са информирани за ранните симптоми на отравяне и потенциални хематологични проблеми, а също и за симптомите на кожни или чернодробни реакции. Ако се появят признаци като треска, зачервяване на гърлото, обрив, афти в устната кухина, необясними синини, петехии или хеморагична пурпура, пациентът трябва незабавно да се консултира с лекуващия лекар.

TEGRETOL® трябва да се прилага след внимателна оценка на предимствата от терапията и възможните рискове, и при стриктен мониториране на пациентите при анамнеза за сърдечносъдово, чернодробно или бъбречно заболяване, нежелани хематологични реакции към други лекарства, както и при данни за предшестваща, преустановена терапия с TEGRETOL®.

Преди започване на терапията и периодично по време на лечението се препоръчва пълен анализ на урината и определяне на уремия азот в кръвта.

Леки кожни реакции, например изолиран макулен или макулопапулозен екзантем, най-често са предходни и не представляват опасност. Те обикновено отзвучават за няколко дни или седмици или в хода на лечение или при намаляване на дозировката; независимо от това е необходимо стриктно наблюдение на пациента.

TEGRETOL® притежава лека антихолинергична активност; следователно, пациентите с повишено вътреочно налягане трябва да се наблюдават по време на лечението.

Възможността за активиране на латентна психоза и поява на объркване и възбуда при пациенти в напреднала възраст трябва да бъде взета под внимание.

Документирани са изолирани случаи на нарушения в репродуктивните функции при мъже и/или аномална сперматогенеза. Не е установена причинноследствената връзка.

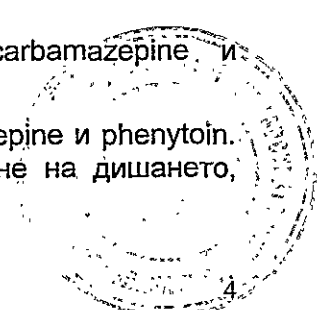
Съществуват данни за пробивно кървене при жени, приемащи TEGRETOL® в комбинация с перорални контрацептиви; ефективността на пероралните контрацептиви може да бъде нарушена от TEGRETOL® и затова жени в репродуктивна възраст трябва да бъдат посъветвани да предприемат алтернативни контрацептивни мерки. Поради ензимна индукция, TEGRETOL® може да компрометира терапията с естроген и/или прогестерон съдържащи лекарства (напр. неефективност на контрацепцията).

Въпреки, че зависимостта между дозировката и плазмените нива на карбамазепин и между плазмените нива и клиничната ефикасност и поносимост е твърде слаба, проследяването на плазмените нива може да бъде полезно при следните състояния: драматично увеличение на честотата на епилептичните пристъпи - за установяване на съдействието на пациента към провежданото лечение; по време на бременност; при лечение на деца или юноши; при съмнения за нарушения в резорбцията; при съмнения за токсичност, когато се прилага повече от един лекарствен продукт (виж раздел 4.5. "Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие").

Внезапното преустановяване на лечението с TEGRETOL® може да учести припадъците. При необходимост от внезапно преустановяване на лечението с TEGRETOL® при пациенти с епилепсия, превключването към ново антиепилептично лекарство трябва да стане при едновременен прием и на друго подходящо лекарство (напр. diazepam i.v./ректално или phenytoin i.v.).

Кръстосана свръхчувствителност може да възникне между carbamazepine и oxcarbazepine (Trileptal®) при около 25-30% от пациентите.

Кръстосана свръхчувствителност може да възникне между carbamazepine и phenytoin. Описани са няколко случая на неонатални гърчове и/или потискане на дишането,



свързани с приема на TEGRETOL® или едновременно употреба на други антиепилептици от майката. Описани са и няколко случая на неонатално повръщане, диария, и/или намален апетит на кърмачето, свързани с прием на TEGRETOL® от майката. Тези реакции може да представляват неонатален абстинентен синдром.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Цитохром P4503A4 (CYP3A4) е основният ензим катализиращ образуването на carbamazepine-10,11-epoxide. Успоредното приложение на инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените нива и да индуцира нежелани реакции. Успоредното приложение на индуктори на CYP3A4 може да увеличи степента на метаболизъм на TEGRETOL® и да доведе до потенциално намаление в плазмените нива на carbamazepine, респективно до потенциално намаляване на терапевтичния ефект. И обратното, преустановяването на приема на индуктори на CYP3A4 може да намали степента на метаболизъм на carbamazepine, водещо до повишение на плазмените нива на carbamazepine.

Вещества, които може да повишат плазмените нива на TEGRETOL® :

Верапамил, дилтиазем, декстропропоксифен, вилосазин, флуоксетин, флувоксамин, възможно циметидин, ацетозоламид, даназол, възможно дезипрамин, никотинамид (при високи дози при възрастни), нефазодон, макролидни антибиотици (в т.ч. еритромицин, тропеандомицин, йозамицин, кларитромицин), азоли (в т.ч. итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, сок от грейпфрут, протеазни инхибитори за лечение на СПИН (напр. ритонавир) .

Тъй като повишениет плазмени нива на carbamazepine може да предизвикат нежелани реакции (напр. световъртеж, сънливост, атаксия, диплопия), дозировката на TEGRETOL® трябва да се адаптира съобразно и/или да се мониторираат плазмените нива.

Вещества, които може да понижат плазмените нива на TEGRETOL® :

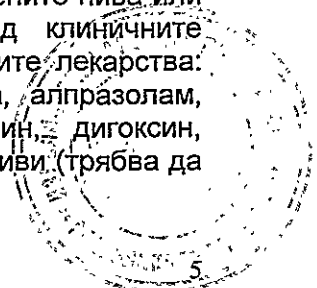
Фенобарбитал, фенитоин, примидон, прогабид или теофилин, метсукцимид, фенсукцимид, рифампицин, цисплатин или доксарубицин и въпреки, че данните са противоречиви, вероятно също клоназепам, валпроена киселина и валпромид. Окскарбазепин, билкови смеси, съдържащи жълт кантарион. От друга страна, съществуват данни, че валпроената киселина, валпромид и примидон повишават плазмените нива на фармакологично активния метаболит карбамазепин-10,11-епоксид. В резултат на това, може да се наложи да се адаптира дозировката на TEGRETOL®.

Едновременното приложение на фелбамат може да понижи плаземните нива на карбамазепин и да повиши плазмените нива на карбамазепин-епоксид, както и да понижи плазменото ниво на фелбамат.

Съобщава се за промени в бионаличността и/или клирънса на карбамазепин и карбамазепин-10,11-епоксид при приложение на изотретиноин; необходимо е да се мониторираат плазмените нива на карбамазепин.

Ефекти на TEGRETOL® върху плазмените нива на едновременно прилагани лекарства

Карбамазепин може да понижи в по-малка или по-голяма степен плазмените нива или дори да неутрализира действието на редица лекарства. Според клиничните изисквания може да се наложи адаптиране на дозировката на следните лекарства: клобазан, клоназепам, етосукцимид, пирамидон, валпроена киселина, алпразолам, кортикостероиди, (в т.ч. преднизолон, дексаметазон); циклоспорин, дигоксин, доксициклин, фелодипин, халоперидол, метадон, перорални контрацептиви (трябва да



се обсъдят алтернативни контрацептивни методи), теофилин, перорални антикоагуланти (варфарин, фенпрокумон, дикумарол), фелбамат, ламотрижин, зонисамит, тиагабин, топирамат, трициклични антидепресанти (в т.ч. имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клозапин, окскарбазепин; протеазни инхибитори за лечение на СПИН, напр. индинавир, ритонавир, сакинавир; блокери на калциевите канали (дихидропираминова група) напр. фелодипин; итраконазол; левотироксин; мидазолам; оланзапин; продукти, съдържащи естрогени и/или прогестерони; празиквантел; рисперидон; трамадол; зипразидон.

Съществуват данни за повишение или намаляване на плазменото ниво на фенитоин при приложение на карбамазепин и в редки случаи повишение на плазменото ниво на мефенитонин.

Следните комбинации трябва да бъдат взети под внимание

Едновременно приложение на карбамазепин и парацетамол може да намали бионаличността на парацетамол /ацетаминофен.

Съобщава се за повишение на изониазид индуцираната хепатотоксичност след комбинирано приложение на карбамазепин и изониазид.

Едновременно приложение на карбамазепин и литий или метоклопрамид от една страна и карбамазепин и невролептици (халоперидол, тиоридазин) от друга, може да доведе до повишаване на неврологичните нежелани реакции (с последната комбинация дори при наличие на "терапевтични плазмени нива").

Едновременното приложение на TEGRETOL® и някои диуретици (хидрохлортиазид, фуросемид) може да предизвика симптоматична хипонатриемия.

Карбамазепин може да неутрализира ефектите на не-деполяризиращите миорелаксанти (напр. панкуроний); може да се наложи повишаване на тяхната дозировка и стриктно мониториране на пациентите, поради възможността за по-бързо възстановяване от невромускулната блокада от очакваното.

TEGRETOL®, подобно на другите психоактивни лекарства може да намали поносимостта към алкохол; препоръчва се пациентите на терапия с TEGRETOL® да се въздържат от употреба на алкохол.

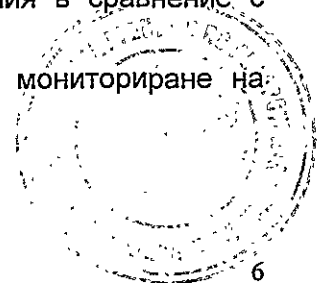
4.6. Бременност и кърмене

При животни (мишки, плъхове, зайци) пероралното приложение на карбамазепин по време на органогенезата води до по-често загиване на ембриона при дневни дозировки, които са токсични за майката (над 200 mg/kg телесно тегло дневно, т.е. 10 – 20 пъти повече от обичайната дозировка при човек). При плъхове са наблюдавани доказателства за аборт при 300 mg/kg телесно тегло дневно. Плода при плъхове малко преди термина показва забавен растеж отново при токсични за майката дози. Няма данни за тератогенен потенциал при три изследвани животински вида, но в едно проучване с мишки, карбамазепин (40-240 mg/kg телесно тегло дневно, перорално) е предизвикал дефекти (главно дилатация на мозъчните вентрикули при 4,7% от изложените фетуси в сравнение с 1,3% при контролите).

Бременните жени с епилепсия трябва да се лекуват при особено внимание.

При жени в репродуктивна възраст TEGRETOL® трябва да се предписва по възможност като монотерапия, поради по-високата честота на вродените малформации при жени на комбинирана антиепилептична терапия в сравнение с монотерапия.

Препоръчва се приложение на минималните ефективни дози и мониториране на плазмените нива.



При настъпване на бременност по време на лечение с TEGRETOL® или ако по време на бременност се появи необходимост от започване на терапия, трябва внимателно да се преценят потенциалните ползи на лекарството и възможните рискове, особено през първите три месеца от бременността.

Нарушения в развитието, включително малформации, при деца на майки с епилепсия са по-чести. Има данни, че карбамазепин, подобно на всички други основни антиепилептични средства, повишава този риск, независимо, че липсват сигурни данни от контролирани проучвания при монотерапия с лекарството. Съществуват данни за изолирани случаи на нарушения и малформации, включително и spina bifida, свързани с приложението на TEGRETOL®. Пациентите трябва да се консултират относно вероятността за повишен риск от малформации и да им се предостави възможността за антенатален скрининг.

Известно е че по време на бременност има дефицит на фолиева киселина, който може да се задълбочи при приложение на антиепилептичните лекарства. Това може да е причина за повишена честота на дефектите у плода при жени, страдащи от епилепсия. Следователно, преди и по време на бременност се препоръчва приемането на допълнително количество фолиева киселина.

През последните седмици от бременността се препоръчва приложението и на витамин K1, както при майката, така и при новороденото, за да се предотвратят нарушения в кръвосъсирването при новороденото.

Употреба по време на кърмене

Карбамазепин преминава в кърмата (около 25-60% от плазмените концентрации). Необходимо е да се преценят предимствата на кърменето и малката вероятност от поява на нежелани ефекти при детето. Майките, приемащи TEGRETOL®, може да кърмят, но детето трябва да се мониторира за възможни нежелани реакции (напр. повишена сънливост, алергични кожни реакции).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациентите да реагират може да се наруши от световъртеж и сънливост, причинени от TEGRETOL®, особено в началото на лечението или при адаптиране на дозировката; повишено внимание е необходимо при шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

Особено в началото на терапията с TEGRETOL®, при много високи начални дозировки или при пациенти в напреднала възраст много често или често могат да възникнат следните нежелани реакции, напр. от страна на ЦНС (световъртеж, главоболие, атаксия, сънливост, уморяемост, диплопия), гастроинтестинални смущения (гадене, повръщане), както и кожни алергични реакции.

Дозозависимите нежелани реакции обикновено отзвучават спонтанно след няколко дни или след временно понижаване на дозировката. Нежеланите реакции от страна на ЦНС може да се манифестират при относително предозиране или значителни флуктуации в плазмените нива. В тези случаи се препоръчва мониторинг на плазмените нива.

Оценка на честотата: много чести: $\geq 10\%$; чести $\geq 1\%$ то $< 10\%$; нечести $\geq 0.1\%$ до $< 1\%$; редки $\geq 0.01\%$ до $< 0.1\%$; много редки $< 0.01\%$

Централна нервна система

Неврологични

Много чести: замаяност, атаксия, сънливост, умора.



Чести: главоболие, диплопия, нарушения в акомодацията (напр. замъглено зрение).

Нечести: абнормални неволни движения (напр. тремор, астерикусис, дистония, тикове), нистагъм.

Редки: орофациална дискинезия, окуломоторни нарушения, нарушения в речта (в т.ч. дизартрия, неясен говор), хореоатетозни нарушения, периферни неврити, парестезии, мускулна слабост и паретични симптоми. Ролята на карбамазепин в предизвикване или подпомагане на появата на малигнен невролептичен синдром е неясна.

Психиатрични

Редки: халюцинации (зрителни или слухови), депресия, загуба на апетит, безпокойство, агресивно поведение, ажитираност, обърканост.

Много редки: активиране на психоза.

Кожа и кожни придатъци

Много чести: алергични кожни реакции, уртикария, която може и да бъде тежка.

Нечести: ексфолиативен дерматит и еритродерма.

Редки: лупус еритематозус подобен синдром, пруритус.

Много редки: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, фоточувствителност, еритема мултиформе и нодозум, промени в кожната пигментация, пурпура, акне, изпотяване, загуба на коса; много рядко са били докладвани случаи на хирзутизъм, но причинно-следствената връзка не е изяснена.

Кръв

Много чести: левкопения.

Чести: тромбоцитопения, еозинофилия.

Редки: левкоцитоза, лимфаденопатия, дефицит на фолиева киселина.

Много редки: агранулоцитоза, апластична анемия, аплазия на червения кръвен ред, мегалобластна анемия, остра интермитентна порфирия, ретикулоцитоза и възможно хемолитична анемия.

Черен дроб

Много чести: повишение на γ -галактозилтрансферазата (поради индукция на чернодробните ензими), обикновено без клинично значение.

Чести: повишение на алкалната фосфатаза.

Нечести: повишение на трансаминазите.

Редки: хепатит от холестатичен, паренхимен (хепатоцелуларен) или смесен тип, жълтеница.

Много редки: грануломатозен хепатит, чернодробна недосатъчност.

Стомашночревен тракт

Много чести: гадене; повръщане.

Чести: сухота в устата.

Нечести: диария или запек.

Редки: коремна болка.

Много редки: възпаление на езика, стоматит, панкреатит.



Реакции на свръхчувствителност

Редки: мултиорганна свръхчувствителност от забавен тип с треска, обриви, васкулит, лимфаденопатия, нарушения, маскиращи лимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепато-спленомегалия и отклонения от нормалните стойности чернодробни функционални тестове, в различни комбинации. Други органи също може да бъдат засегнати (напр. бели дробове, панкреас, миокард, дебело черво).

Много редки: асептичен менингит с миоклонус и периферна еозинофилия, анафилактична реакция, ангиоедем.

Терапията трябва да се прекрати, ако възникнат такива реакции.

Сърдечносъдова система

Редки: нарушения в сърдечната проводимост; хипертония или хипотония.

Много редки: брадикардия, аритмии, AV-блок със синкоп, колапс, застойна сърдечна недостатъчност, утежняване на коронарна артериална болест, тромбофлебит, тромбоемболизъм.

Ендокринна система и метаболизъм

Чести: едем, задържане на течности, повишение на телното, хипонатриемия и понижен плазмен осмоалатитет, дължащ се на ефект подобен на действието на АДХ (антидиуретичен хормон), който може да доведе до редки случаи на водна интоксикация, придружена от летаргия, повръщане, главоболие, обърканост, неврологични отклонения.

Много редки: увеличение на пролактина с или без клинична изява, като галактурея, гинекомастия, отклонения от нормалните стойности при тиреоидни функционални тестове: понижаване на L-тироксина (FT 4, T3, T4) и повишение на ТСХ, обикновени без клинични прояви, нарушения на костния метаболизъм (понижаване на плазменния калций и 25-хидроксихолекалциферола), водещо до остеомаляция, повишение на нивата на холестерола, включително HDL-холестерола и триглицеридите.

Пикочо-полова система

Много редки: интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, бъбречно нарушение (напр. албинурия, хематурия, олигурия повишение на урейния азот в кръвта/азотемия), често уриниране, задръжка на урина, сексуални нарушения/импотентност.

Сетивни органи

Много редки: нарушения на вкуса, потъмняване на лещата, конюнктивит, слухови нарушения, напр. тинитус, хиперакузис, хипокузис, промяна в усещането за сила на звука.

Мускулно-скелетен апарат

Много редки: артралгия, мускулна болка или крампи.

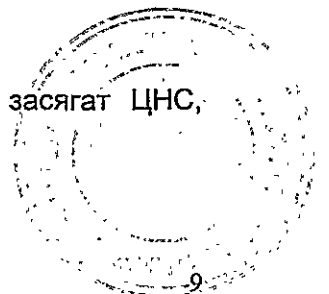
Дихателни пътища

Много редки: пулмонарна свръхчувствителност, характеризираща се напр. с треска, диспнея, пневмонит или пневмония.

4.9.Предозиране

Признаци и симптоми

Признаци и симптоми, сигнализиращи за предозиране обикновено засягат ЦНС, сърдечносъдовата и дихателната системи.



Централна нервна система

Потискане на ЦНС, дезориентация, сънливост, възбуда, халюцинации, кома; замъглено зрение, неясен говор, дизартрия, нистагъм, атаксия, дискинезия, начална хиперрефлексия, късна хипорефлексия; гърчове, психомоторни нарушения, миоклонус, хипотермия, мидриаза.

Дихателна система

Потискане на дишането, белодробен оток.

Сърдечносъдова система

Тахикардия, хипотония, понякога хипертония, проводни нарушения с разширяване на QRS-комплекса; синкоп в резултат на сърдечен арест.

Гастроинтестинален тракт

Повръщане, забавено стомашно изпразване, намален чревен мотилитет.

Бъбречна функция

Ретенция на урината, олигурия или анурия, ретенция на течности, водна интоксикация, дължаща се на АДХ – подобния ефект на карбамазепин.

Лабораторни находки

Хипонатриемия, възможна метаболитна ацидоза, възможна хипергликемия, повишена мускулна креатинин фосфокиназа.

Овладяване

Не съществува специфичен антидот.

Мерките трябва да бъдат съобразени с клиничното състояние на пациента; постъпване в болница. Определят се плазмените нива, за да се потвърди отравяне с карбамазепин и да се установи степента на предозиране.

Евакуация на стомашното съдържимо, лаваж и приложение на активен въглен. Забавянето в евакуирането на стомашното съдържимо може да доведе до забавяне на абсорбцията, което да предизвика рецидив по време на възстановителния период след интоксикацията. Поддържащо лечение в интензивно отделение с мониторинг на сърдечната функция и внимателна корекция на нарушеното електролитно равновесие.

Специални препоръки

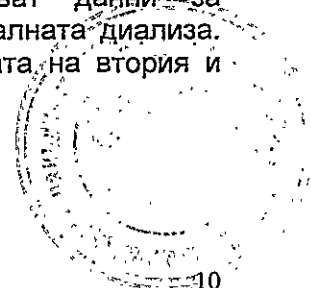
Хипотония: приложение на допамин или добутамин i.v.

Нарушения в сърдечния ритъм: индивидуален подход.

Гърчове: приложение на бензодиазепин (напр. диазепам) или друго противоепилептично средство, напр. фенобарбитал (с повишено внимание поради увеличена възможност за потискане на дишането) или паралдеhid.

Хипонатриемия (водна интоксикация): ограничаване на течностите и внимателна i.v. инфузия на NaCl 0,9%. Тези мерки може да бъдат полезни за предотвратяване на мозъчни увреждания.

Препоръчва се хемоперфузия на активен въглен. Съществуват данни за неефективност на форсираната диуреза, хемодиализата и перитонеалната диализа. Възможно е да настъпи рецидив и задълбочаване на симптоматиката на втория и третия ден след предозиране, поради забавена резорбция.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептичен, невротропен и психотропен агент (АТС код N 03 A F 01).

Дибензазепиново производно.

Антиепилептичният спектър на действие обхваща: парциални пристъпи (прости и комплексни) с и без вторична генерализация, генерализирани тонично-клонични пристъпи (grand mal), както и комбинация от тези видове пристъпи.

В клиничните проучвания на монотерапията с TEGRETOL® при пациенти с епилепсия – главно при деца и юноши – се съобщава за психотропно действие, включително положително действие върху симптомите на тревожност и депресия, както и намаление на раздразнителността и агресивността. По отношение на когнитивните и психомоторните функции в някои изследвания има данни за неясни или негативни действия в зависимост от приложената доза. В други изследвания е наблюдаван благоприятен ефект върху вниманието, когнитивните функции/паметта.

Като невротропен агент TEGRETOL® е клинично ефективен при редица неврологични нарушения, напр. за профилактика на пароксизмални болкови атаки при идиопатична или вторично-тригеминална невралгия, в допълнение TEGRETOL® се прилага за овладяване на неврогенната болка при редица състояния, включително tabes dorsalis, посттравматична парестезия, постхерпесна невралгия, при синдрома на алкохолната абстиненция той повишава понижения праг на гърчова възбудимост и овладява симптомите на абстиненция (напр. свръхвъзбудимост, тремор, нарушена походка), при безвкусен диабет - централен тип. TEGRETOL® намалява обема на урината и облекчава чувството за жажда.

Като психотропен агент TEGRETOL® е доказал клиничната си ефективност при афективни нарушения т.е., лечение на остра мания, както и за поддържащо лечение при манийно-депресивни биполарни афективни разстройства, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с невролептици, антидепресанти или литий, при възбудни шизоафективни нарушения и възбудна мания в комбинация с други невролептици и при бързи циклични епизоди.

Механизмът на действие на карбамазепин, активното вещество в TEGRETOL® е проучен частично. Той стабилизира свръхактивните невронни мембрани, инхибира вторичния невронен потенциал и намалява разпространението в синапса на възбудни импулси. Възможно е основният механизъм на действие да е предотвратяване на повторяемото провокиране на натрий-зависими акционни потенциали при деполяризирани неврони чрез волтаж-зависима блокада на натриевите канали.

Намаленото освобождаване на глутамат и стабилизирането на невронните мембрани обуславят противоепилептичните действия, а потискащото действие върху допамин и норадреналин – антиманийните свойства на карбамазепин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Карбамазепин се резорбира почти изцяло, но относително бавно от таблетната форма. С таблетките се достига средна пикова плазмена концентрация на непромененото вещество след 12 часа при еднократна дневна дозировка. При сиропа средната пикова плазмена концентрация се достига след 2 часа. По отношение на резорбираното количество активно вещество не съществува клинично значима разлика между пероралните дозови форми. След еднократно перорално приложение на 400 mg карбамазепин (таблетки), средната пикова концентрация на непроменения карбамазепин в плазмата е 4,5 µg/ml.

Приемът на храна не оказва съществено влияние върху скоростта и степента на резорбция, независимо от дозовата форма на TEGRETOL®.

Steady state плазмени концентрации на карбамазепин се достигат след около 1-2 седмици, което зависи индивидуално от автоиндукцията на карбамазепин и хетероиндукцията от страна на другите ензим-индуциращи лекарства, както и от състоянието преди началото на лечението, дозировката и продължителността на лечението.

Разпределение

Карбамазепин се свързва със серумните протеини в степен 70-80%. Концентрацията на непромененото вещество в ликвора и слюнката се отразява върху количеството в плазмата, несвързано с протеини (20-30%). Установено е че концентрациите в кърмата са еквивалентни на 25-60% от съответните плазмени нива.

Карбамазепин преминава плацентарната бариера. Отчитайки пълната резорбция на карбамазепин, явният обем на разпределение варира от 0,8 до 1,9 l/kg.

Елиминиране

Времето на полуелиминиране на непроменения карбамазепин достига приблизително 36 часа след еднократен перорален прием, докато след повторно приложение той е само 16-24 часа (автоиндукция на чернодробната монооксигеназна система), в зависимост от продължителността на лечението. При пациенти едновременно приемащи и други индуктори на чернодробните ензими (фенитоин, фенобарбитал) времето на полуелиминиране е средно 9-10 часа.

Средното време на полуелиминиране на 10,11-епоксидния метаболит в плазмата е около 6 часа след еднократен перорален прием на епоксид.

След еднократно перорално приложение на 400 mg карбамазепин, 72% се отделят с урината и 28% с фекалиите. В урината около 2% от тази доза се възприема като непроменено лекарство и около 1%, като фармакологично активен 10,11-епоксиден метаболит. Карбамазепин се метаболизира в черния дроб като най-важен е епоксидният път на биотрансформация, защото при него се образуват 10,11-трансдиолово производно и неговия глюкоронит, като основни метаболити. Цитохром P 450 3A4 (CYP 3A4) бе идентифициран, като основният изоензим, отговорен за образуването на карбамазепин-10,11-епоксид от карбамазепин. С този метаболитен път се свързва в най-малка степен 9-хидрокси-метил-10-карбамилакридан. След еднократен перорален прием на карбамазепин около 30% се излъчват с урината, като крайни продукти на епоксидния път.

Другите важни пътища на биотрансформация на карбамазепин водят до различни монохидроксилирани съединения, както и до N-глюкуронит на карбамазепин.

Характеристики при пациентите

Steady state плазмените концентрации на карбамазепин, считани за "терапевтичен диапазон" варират индивидуално. При повечето пациенти това е 4-12 µg/ml, което съответства на 17-50 µmol/L. Концентрации на карбамазепин 10,11-епоксид (фармакологично активен метаболит): около 30% от нивата на карбамазепин.

Поради засиленото елиминиране на карбамазепин, децата са нуждаят от по-високи дозировки (в mg/kg), в сравнение с възрастните.

Няма данни за променена фармакокинетика на карбамазепин при пациенти в напреднала възраст, в сравнение с млади индивиди.



Няма данни за фармакокинетиката на карбамазепин при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функции.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При плъхове, третирани с карбамазепин в продължение на 2 години се наблюдава повишена честота на туморите на черния дроб. На настоящия етап значимостта на тези данни за приложението на карбамазепин при хора не е известна. Изследванията за мутагенност при бактерии и бозайници са показали негативни резултати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Aerosil 200 (silica aerogel), Avicel PH 102 (cellulose), magnesium stearate, Nymcel ZSB-10 modified (sodium carboxymethylcellulose).

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.2. Срок на годност

5 години

6.3. Условия на съхранение

Таблетки трябва да се пазят от влага. Лекарствата трябва да се съхраняват на места, недостъпни за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Таблетки (tabl.) x 200 mg x 50

6.6. Инструкции за употреба

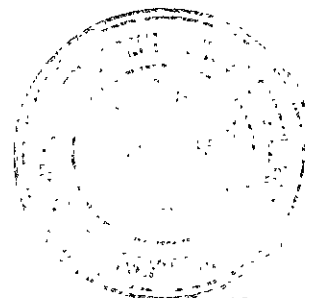
Не съществуват специални инструкции за приложение.

7. Притежател на разрешение за употреба и производители

Производители

Novartis Farma S.p.A
Via Provinciale Schito 131,
80058 Torre Annunziata,
Italy

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse,
CH 4332 Stein,
Switzerland



Притежател на разрешение за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35,
CH-4002 Basel,
Switzerland

Представител на притежателя на разрешението за употреба в България

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес парк София, сграда 11
Младост 4, София 1715
Тел.: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

8. Регистрационен номер:

9. Дата на първото разрешение за употреба в България: 31.03.1967 г.

10. Дата на последната редакция на кратката характеристика: 17.12.2000 г.

