

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TEGRETOL® 200 mg tablets

ТЕГРЕТОЛ® 200 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>УГМА</u> , <u>20.03.09</u>
Одобрено: <u>33/11.03.09</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg карбамазепин.

Лекарствено вещество: 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide (carbamazepine).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

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. Полиморфни пристъпи.

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

TEGRETOL® 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 биполарни афективни разстройства за превенция или редукция на рецидивите.

Синдром на алкохолна абстиненция.

Идиопатична тригеминална невралгия и тригеминална невралгия, дължаща се на мултипленасклероза (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

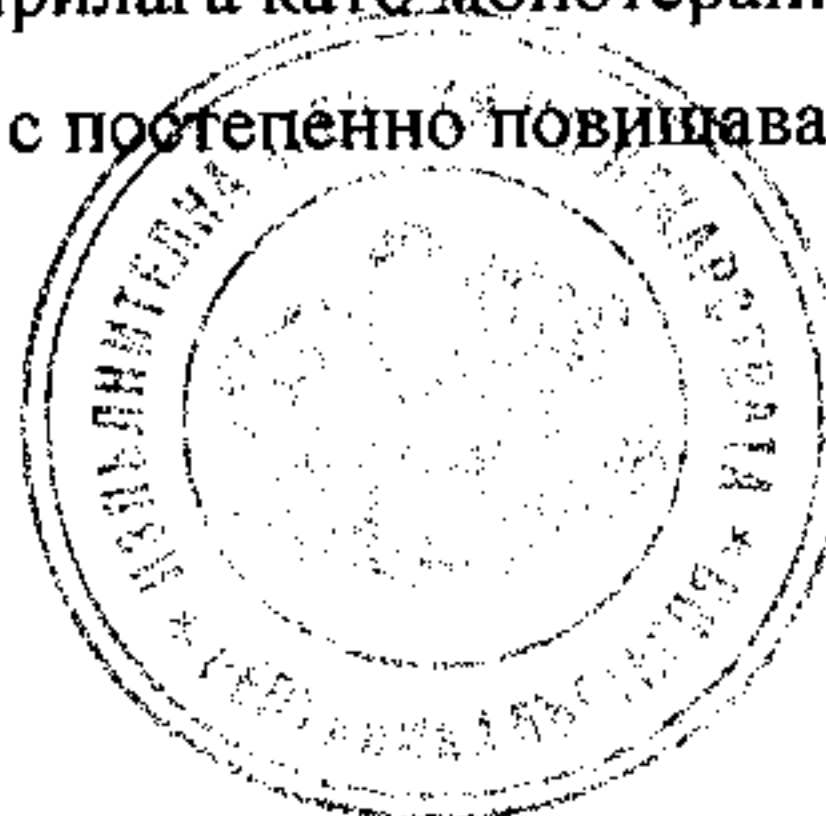
Таблетките може да се приемат преди, след или по време на хранене, както и между отделните хранения с малко количество течност.

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 постепенно 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 до 200 mg, един или два пъти дневно; дозировката трябва постепенно да се повишава до около 400 mg, два до 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 дневно, с увеличение на дозировката с 20 до 60 mg на всеки втори ден – да се използва друга, подходяща за възрастта лекарствена форма (перорална суспензия). 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 до 20 mg/kg телесно тегло дневно в отделни приеми, т.е.:

1-5 години: 200 до 400 mg дневно

6-10 години: 400 до 600 mg дневно

11-15 години: 600 до 1000 mg дневно

Тригеминална невралгия

Началната дозировка от 200 до 400 mg дневно трябва постепенно да се повиши до облекчаване на болката (обикновено 200 mg, 3 до 4 пъти дневно). След това дозировката трябва постепенно да се намали 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. клометазол, хлордиазепоксид). След преминаване на острия стадий може да се продължи с монотерапия с TEGRETOL®.

Безвкусен диабет - централен тип

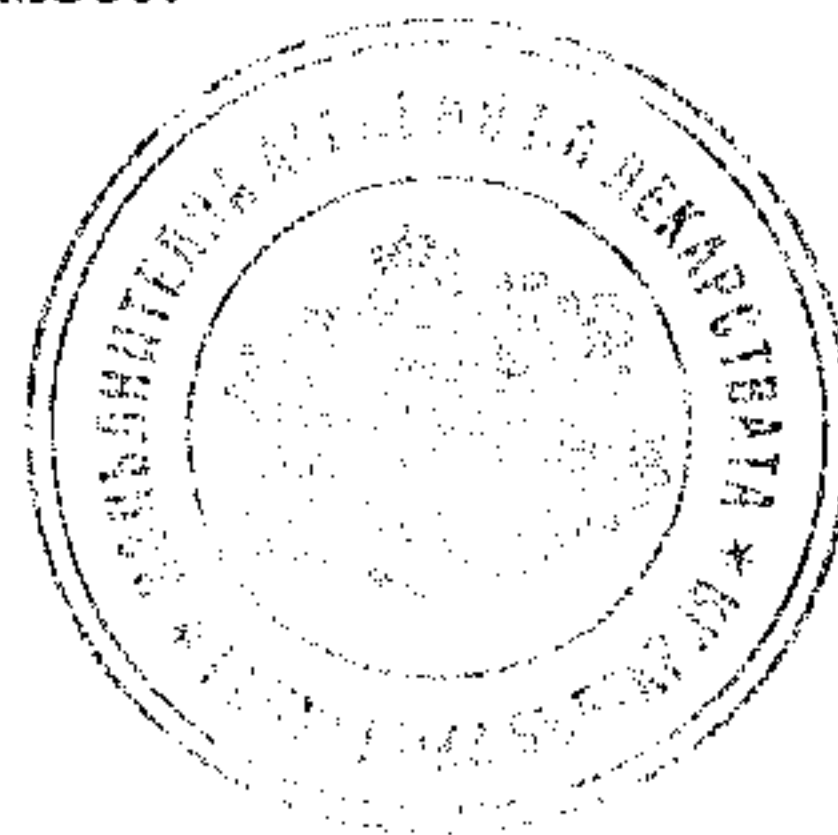
Обичайна дозировка при възрастни: 200 mg 2 до 3-пъти дневно. При деца дозировката трябва да се намали пропорционално на възрастта и телесното тегло.

Болезнена диабетна невропатия

Обичайна дозировка: 200mg 2 до 4 пъти дневно.

Остра мания и профилактика на биполярни афективни разстройства

Дозов диапазон: около 400 до 1600 mg дневно, обичайната дозировка е 400 до 600 mg дневно, в 2 до 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. трициклични антидепресанти) или някое от помощните вещества на лекарството.
- Пациенти с атриовентрикуларен блок.
- Пациенти с анамнеза за супресия на костно-мозъчната функция.
- Пациенти с анамнеза за чернодробна порфирия (напр. остра интермитентна порфирия, порфирия кутанеа тарда, други порфирии).
- Не се препоръчва комбинация на TEGRETOL® с моноаминоксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) (вж. раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

TEGRETOL® трябва да се прилага само под лекарски контрол.

TEGRETOL® трябва да се прилага след внимателна оценка на ползите от терапията спрямо възможните рискове, и при стриктен мониторинг 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®.

Хематологични ефекти

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.

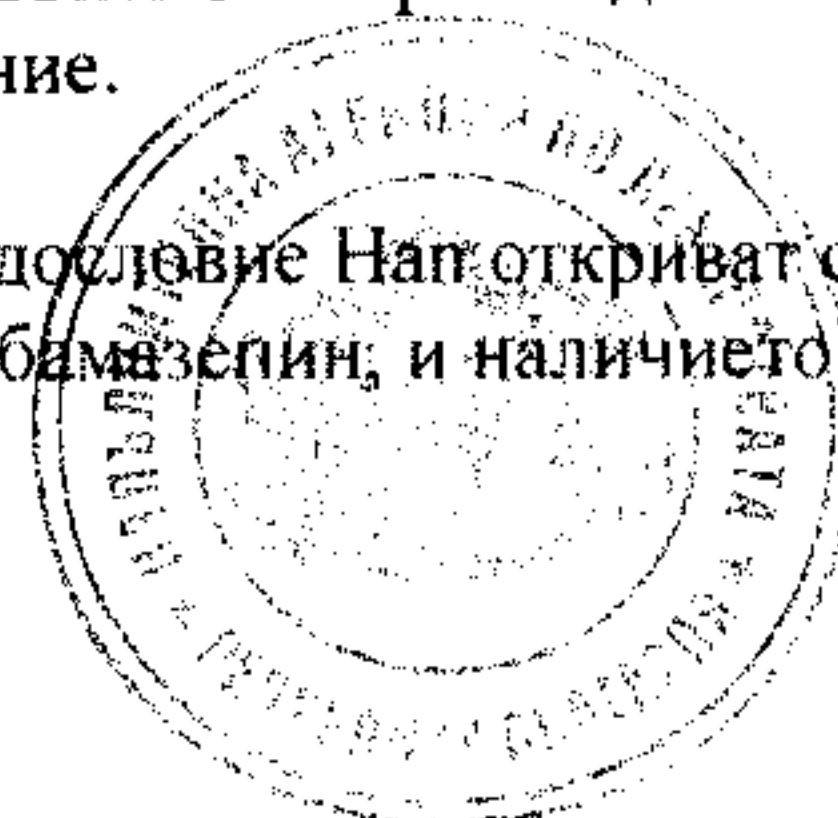
В случай че броят на белите кръвни клетки и тромбоцитите е нисък или се понижава по време на лечението стойностите на пълната кръвна картина и пациентът трябва да се наблюдават внимателно. Терапията с TEGRETOL® трябва да се преустанови при поява на всякакви симптоми на значима костно-мозъчна супресия.

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 симптоми 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.

Тежки дерматологични реакции

При TEGRETOL® има много редки съобщения за тежки дерматологични реакции, включително токсична епидермална некролиза (TEN: известна още като синдром на Lyell) и синдром на Stevens-Johnson (SJS). Пациентите със сериозни дерматологични реакции могат да се нуждаят от хоспитализация, тъй като е възможно тези състояния да бъдат животозастрашаващи и могат да имат смъртен изход. По-голяма част от случаите на SJS/TEN се пороявяват през първите няколко месеца от лечението с TEGRETOL®. При признаци или симптоми на тежки кожни реакции (напр. SJS, синдром на Lyell), приложението на TEGRETOL® трябва да се преустанови незабавно и да се обсъди започването на алтернативно лечение.

Ретроспективни проучвания при пациенти от китайското родословие Han откриват строга корелация между SJS/TEN кожните реакции, свързани с карбамазепин, и наличието при тези



пациенти на (HLA)-B*1502 алела. Повишена честота на съобщения за SJS (по-скоро рядко отколкото много рядко) има в някои страни от Азия (напр. Тайван, Малайзия и Филипини), при които има висока честота на алела HLA-B*1502 в популацията. Честотата на носителите на този алел в азиатската популация е около 15% във Филипините, Тайланд, Хонг Конг и Малайзия, около 10% в Тайван, около 4% в северен Китай, около 2 до 4% в южна Азия включително Индия и по-малко от 1% в Япония и Корея. Честотата на алела HLA-B*1502 е пренебрежимо ниска в изследваните популации от кавказка, африканска и латиноамериканска раса и местно население на Северна и Южна Америка.

Преди започване на лечение с TEGRETOL® трябва да се обсъди изследване за наличие на алела HLA-B*1502 при пациенти с произход от популациите с генетичен риск. Употребата на TEGRETOL® трябва да се избягва при изследваните пациенти, за които е установено, че са HLA-B*1502 позитивни, освен ако ползите ясно не надвишават рисковете. HLA-B*1502 може да бъде рисков фактор за развитие на SJS/TEN при пациенти от Китай, които приемат други антиепилептични лекарства (AED) свързани с SJS/TEN. По тази причина трябва да се обсъди избягване на употребата на други лекарства свързани с HLA-B*1502 позитивни пациенти, когато в други случаи алтернативни лечения са еднакво приемливи. Скринингът като цяло не се препоръчва при пациенти от популации, при които честотата на HLA-B*1502 е ниска. В най-общият случай не се препоръчва скрининг при пациенти, вече използващи TEGRETOL®, тъй като рискът от SJS/TEN като цяло е ограничен до първите няколко месеца от лечението, независимо от HLA-B*1502 статуса.

Резултатите от генетичния скрининг никога не трябва да заместват подходящият клиничен контрол и наблюдение, както и лечението на пациента. Много от пациентите от Азия, позитивни за HLA-B*1502 и лекувани с TEGRETOL® няма да развият SJS/TEN и пациентите негативни за HLA-B*1502 с всякаква етническа принадлежност все още могат да развият SJS/TEN. Ролята на други възможни фактори за развитието на и заболяемостта от SJS/TEN, като AED дозата, комплайнса, допълнителните лекарства, съпътстващите заболявания и степента на дерматологичен мониторинг, все още не са изследвани.

Други дерматологични реакции

Също така могат да настъпят леки кожни реакции, например изолиран макулен или макулопапулозен екзантем, като най-често са преходни и не представляват опасност. Те обикновено отзвучават за няколко дни или седмици, или в хода на лечение, или при намаляване на дозировката. Все пак, тъй като е възможно трудно отграничаване на ранните белези на по-сериозните кожни реакции от лекостепенните преходни реакции, е необходимо стриктно наблюдение на пациента с готовност за преценка за незабавно прекратяване на приема на медикамента, в случай че реакциите се влошат в хода на продължаващото лечение.

Не е установено алела HLA-B*1502 да предсказва риска от по-малко тежки нежелани кожни реакции от карбамазепин, каквито са синдрома на свръхчувствителност към антиконвулсант или обрив с малка сериозност (макулопапуларна ерупция).

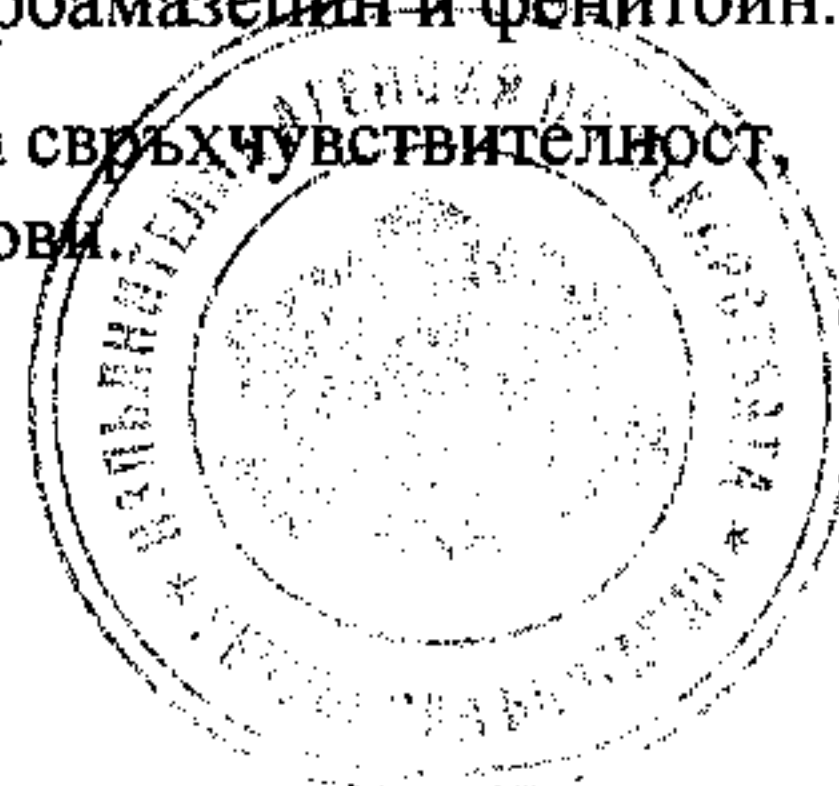
Свръхчувствителност

TEGRETOL® може да отключи реакции на свръхчувствителност, включително реакции на мултиорганна свръхчувствителност, които може да засегнат кожата, черния дроб, кръвообразуващи органи, лимфната система и други органи, поотделно или едновременно в контекста на системната реакция (вж. раздел 4.8 Нежелани реакции).

Пациенти показали реакции на свръхчувствителност към карбамазепин трябва да бъдат информирани, че приблизително 25 до 30 % от тези пациенти може да получат реакции на свръхчувствителност към окскарбамазапин (Trileptal®).

Кръстосана свръхчувствителност може да възникне между карбамазепин и фенитоин.

Ако се проявят признаци и симптоми, обуславящи реакции на свръхчувствителност, приложението на TEGRETOL® трябва веднага да се преустанови.



Епилептични пристъпи

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.

Чернодробна функция

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.

Бъбречна функция

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

Антихолинергични ефекти

TEGRETOL® притежава лека антихолинергична активност; следователно, пациентите с повишено вътреочно налягане трябва да се наблюдават по време на лечението (вж. раздел 4.8 Нежелани ефекти).

Психични ефекти

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

Ендокринни ефекти

Съществуват данни за пробивно кървене при жени, приемащи TEGRETOL® в комбинация с хормонални контрацептиви; ефективността на хормоналните 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).

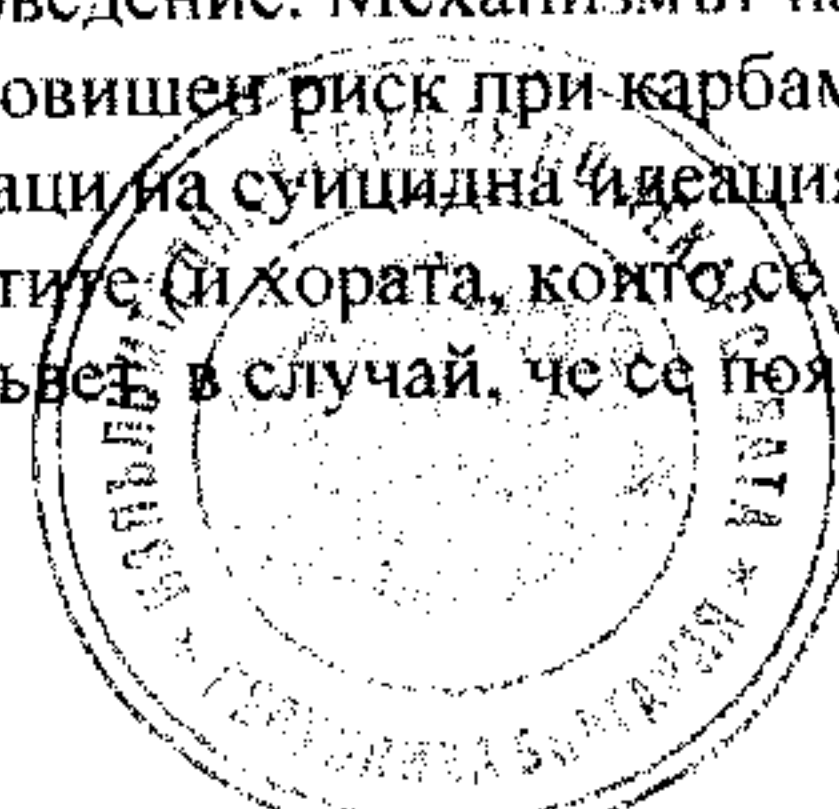
Наблюдение на плазмените нива

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 ситуации: 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").

Намаляване на дозировката и преустановяване на приема

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. диазепам i.v./ректално или фенитоин i.v.).

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при карбамазепин. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Цитохром P450_{3A4} (CYP3A4) е основният ензим катализиращ образуването на карбамазепин-10,11-епоксид. 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 карбамазепин 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 карбамазепин, водещо до повишение на плазмените нива на карбамазепин.

Carbamazepine е силен индуктор на CYP3A4 и други фаза I и фаза II ензимни системи в черния дроб, и поради тази причина, може да намали плазмените концентрации на лекарства метаболизиращи главно от CYP3A4, като индуцира техния метаболизъм.

Установено е, че човешката микрозомална епоксид хидролаза е ензимът отговорен за образуването на 10,11-трансдиолови производни от карбамазепин-10,11 епоксид. Едновременното приложение на инхибитори на човешката микрозомална епоксид хидролаза може да доведе до повишени плазмени концентрации на карбамазепин-10,11 епоксид.

Вещества, които може да повишат плазмените нива на карбамазепин

Тъй като повишените плазмени нива на карбамазепин може да предизвикат нежелани реакции (напр. световъртеж, сънливост, атаксия, диплопия), дозировката на TEGRETOL[®] трябва да се адаптира съобразно и/или да се мониторира плазмените нива при едновременна употреба с изброените по-долу лекарства:

- Аналгетици, противовъзпалителни лекарства: декстропропоксифен, ибупрофен
- Андрогени: даназол
- Антибиотици: макролидни антибиотици (напр. еритромицин, тролеандомицин, йозамицин, кларитромицин)
- Антидепресанти: вероятно дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, тразодон, виллоксазин
- Антиепилептици: стирипентол, вигабатрин
- Антимикотици: азоли (напр. итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол)
- Антихистамини: лоратадин, терфенадин
- Антипсихотици: оланзапин
- Антитуберколозни лекарства: изониазид
- Антивирусни: протеазни инхибитори за лечение на СПИН (напр. ритонавир)
- Инхибитори на карбоанхидразата: ацетазоламид
- Сърдечносъдови лекарства: дилтиазем, верапамил
- Гастроинтестинални лекарства: вероятно циметидин, омепразол
- Миорелаксанти: оксибутинин, дантролен
- Лекарства, потискащи агрегацията на тромбоцитите: тиклопидин
- Други взаимодействия: сок от грейпфрут, никотинамид (при възрастни, само при високи дози)

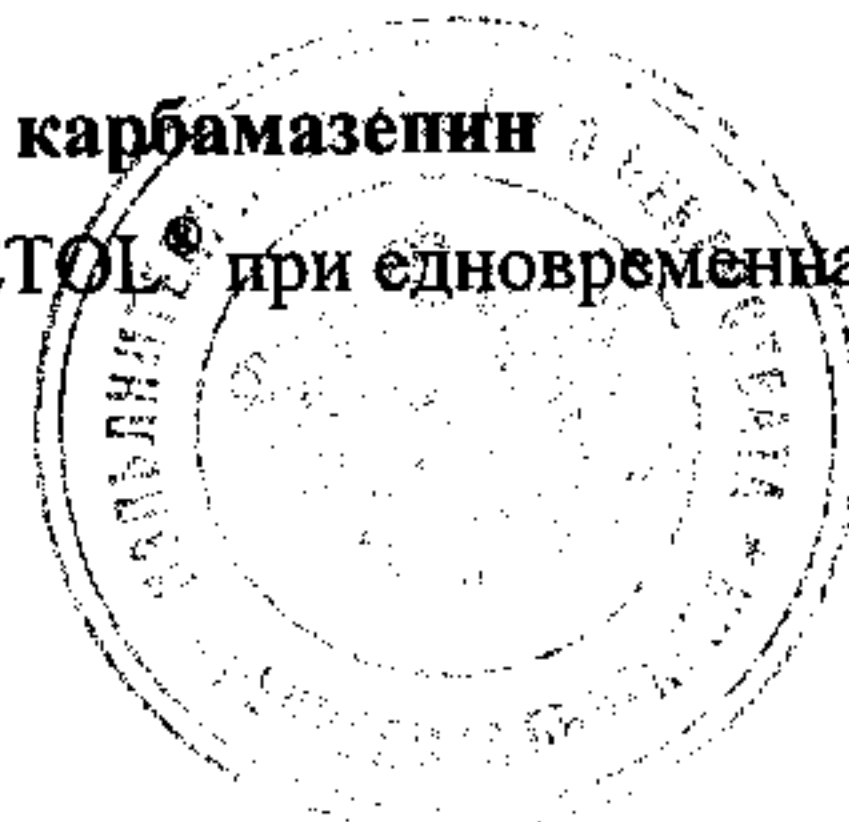
Вещества, които може да повишат плазмените нива на активния метаболит карбамазепин-10,11-епоксид

Тъй като повишените нива на карбамазепин-10,11-епоксид могат да доведат до нежелани реакции (напр. замаяност, сънливост, атаксия, диплопия) дозата на TEGRETOL[®] трябва да бъде подходящо коригирана и/или плазмените нива трябва да бъдат проследявани при едновременната употреба с изброените по-долу вещества:

локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, валпроева киселина валноктамид и валпромид

Вещества, които може да понижат плазмените нива на карбамазепин

Може да се наложи да се адаптира дозировката на TEGRETOL[®] при едновременна употреба с изброените по-долу лекарства:



Антиепилептични ЛВ: фелбамат, метосукцимид, окскарбазепин, фенобарбитон, фенсукцимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон, и въпреки, че данните са противоречиви, вероятно също клоназепам

Антинеопластични лекарства: цисплатин или доксорубицин

Антитуберкулозни ЛВ: рифампицин

Бронходилататори и противо-астмени ЛП: теофилин, аминофилин

Дерматологични ЛП: изотретиноин

Други взаимодействия: билкови смеси, съдържащи жълт кантарион.

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:

Аналгетици и противовъзпалителни ЛП: метадон, парацетамол, феназон (антипирин), трамадол.

Антибиотици: доксициклин

Антикоагуланти: перорални антикоагуланти (напр. варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол)

Антидепресанти: бупропион, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклични антидепресанти (в това число: имипрамин, амитриптилин, нортрипталин, кломипрамин). Употребата на TEGRETOL® не се препоръчва в комбинация с MAO-инхибитори; преди приложението на TEGRETOL®, приемът на MAO-инхибиторите трябва да се преустанови за поне 2 седмици или повече, ако клиничната картина го позволява (виж раздел 4.3 Противопоказания)

Антиепилептични ЛП: клобазан, клоназепам, етосукцимид, фелбамат ламотригин, окскарбамазепин, примидон, тиагабин, топирамат,, валпроена киселина, зонисамид.

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

Антимикотици: итконазол

Антихелминтни ЛП: празиквантел

Антинеопластични ЛП: иматиниб

Антипсихотици: клозапин, халоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипразидон

Антивирусни ЛП: протеазни инхибитори за лечение на HIV (напр. индинавир, ритонавир, секвинавир)

Анксиолитици: алпразолам, мидазолам

Бронходилататори и противо-астмени ЛП: теофилин

Контрацептиви: хормонални контрацептиви (трябва да се обсъдят алтернативни контрацептивни методи)

Сърдечносъдови ЛП: блокери на калциевите канали (дихидропиридинова група) напр. фелодипин, дигоксин

Кортикостероидни лекарства: кортикостероиди (напр. преднизолон, дексаметазон)

Имуносупресори: циклосприн, еверолимус

Тиреоидни ЛП: левотироксин

Други лекарствени взаимодействия: лекарства съдържащи естрогени и/или прогестрогени.



Следните комбинации, които изискват специално внимание

Съобщава се за повишение на карбамазепин индуцираната токсичност след комбинираното приложение на карбамазепин и леветирацетам.

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.

Карбамазепин, 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

Бременност

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 до 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 до 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).

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 и други наследствени аномалии, напр. черепно-лицеви дефекти, сърдечносъдови малформации, хипоспадия и аномалии, включващи различни органни системи свързани с приложението на TEGRETOL®.

Трябва да се вземе в предвид следната информация:

- Бременните жени с епилепсия трябва да се лекуват при особено внимание.
- Ако жена, приемаща TEGRETOL® забременее или планира да забременее, 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.
- 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.



- Пациентите трябва да се консултират относно вероятността за повишен риск от малформации и да им се предостави възможността за пренатален скрининг.
- По време на бременност антиепилептичното лечение не трябва да бъде прекъсвано, тъй като обострянето на заболяването вреди, както на майката, така и на плода.

Мониторинг и превенция

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.

При новородени

С цел да се предотвратят нарушения в кръвосъсирването при новороденото, се препоръчва също така приложението и на витамин K1, както при майката по време на последните седмици от бременността, така и при новороденото.

Има докладвани няколко случая на епилептични пристъпи и/или респираторна депресия свързани с приема от майката на TEGRETOL® и едновременния прием на други антиконвулсанти. Няколко случая на повръщане, диария и/или намалено хранене при новородени са докладвани при прием на TEGRETOL® от майката. Тези реакции може да представляват абстинентен синдром (withdrawal syndrome) при новороденото.

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).

Фертилитет

Има много редки доклади за нарушения в мъжкия фертилитет и/или анормална сперматогенеза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

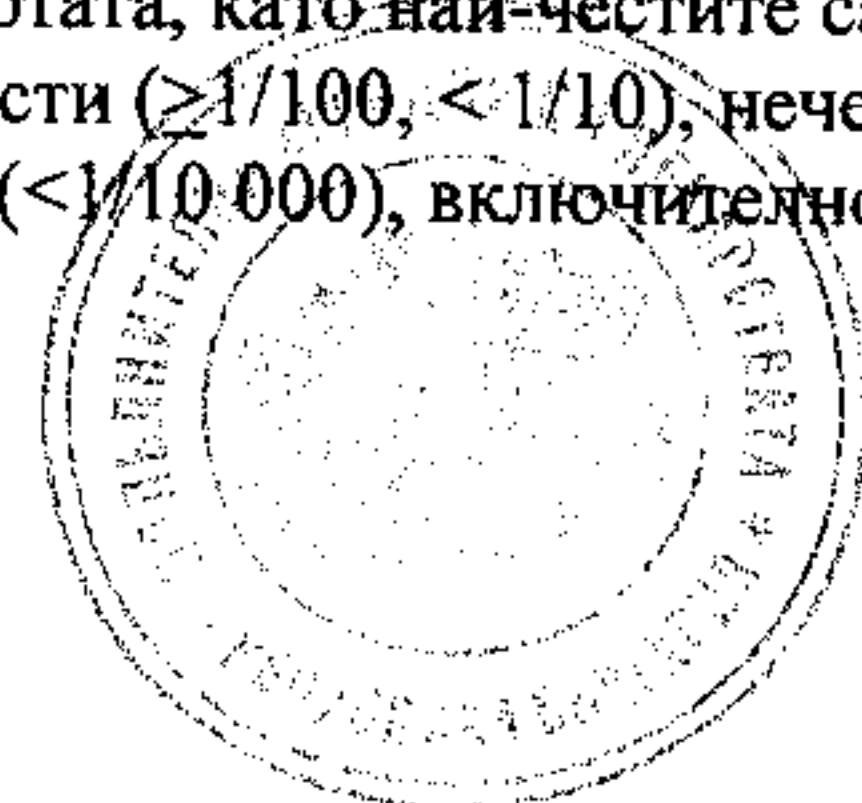
Способността на пациентите да реагират може да се наруши от световъртеж и сънливост, причинени от TEGRETOL®, особено в началото на лечението или при адаптиране на дозировката; повишено внимание е необходимо при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

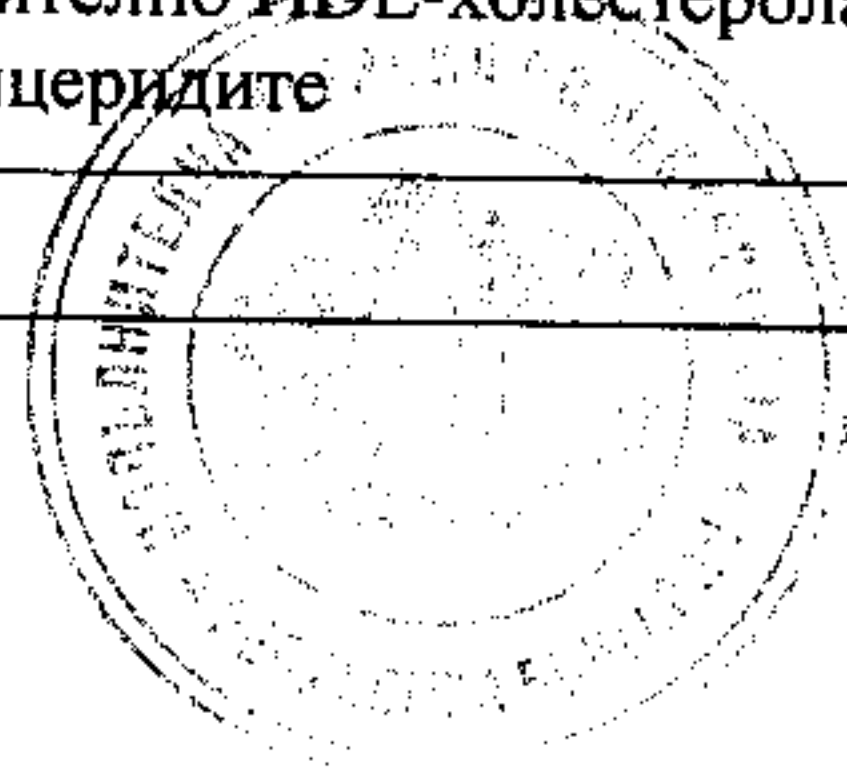
Особено в началото на терапията с TEGRETOL®, при много високи начални дозировки или при пациенти в напреднала възраст много често или често могат да възникнат следните нежелани реакции, напр. от страна на ЦНС (световъртеж, главоболие, атаксия, сънливост, уморемост, диплопия), гастроинтестинални смущения (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 флукутации в плазмените нива. В тези случаи се препоръчва мониторинг на плазмените нива.

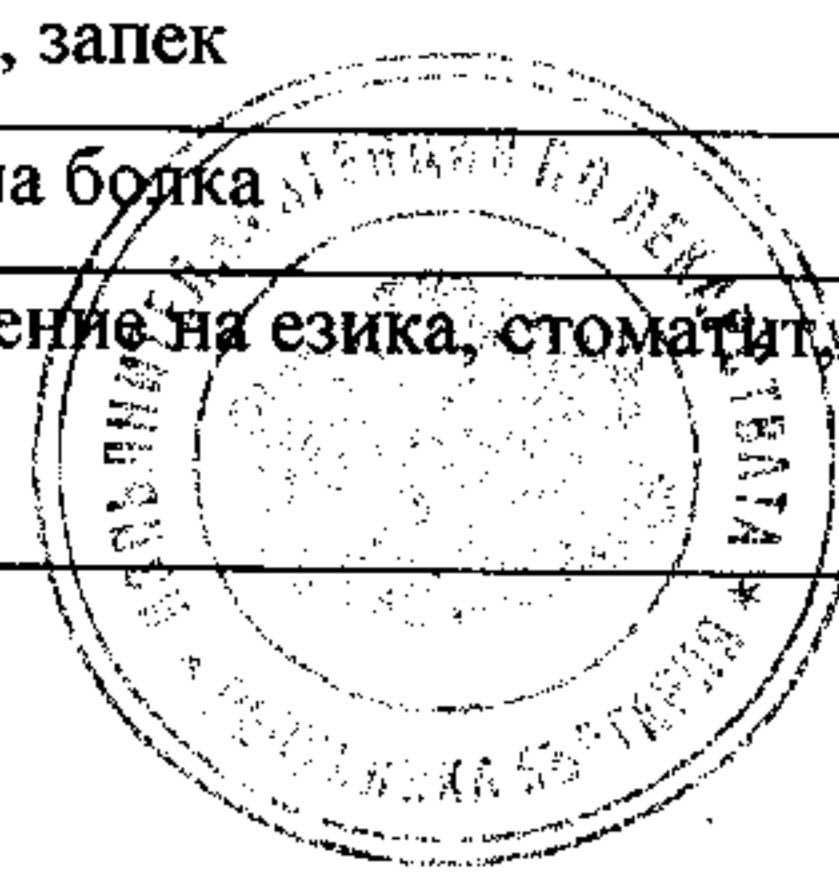
Нежеланите реакции (Таблица 1) са подредени според честотата, като най-честите са на първо място, и е използвана следната възприета класификация: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения.



Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	
Много чести:	левкопения.
Чести:	тромбоцитопения, еозинофилия.
Редки:	левкоцитоза, лимфаденопатия, дефицит на фолиева киселина.
Много редки:	агранулоцитоза, апластична анемия, панцитопения, аплазия на червения кръвен ред, анемия, мегалобластна анемия, остра интермитентна порфирия, порфирия кутанеа тарда, друга порфирия ретикулоцитоза и възможно хемолитична анемия.
Нарушения на имунната система	
Редки:	мултиорганна свтъхчувствителност от забавен тип с треска, обриви, васкулит, лимфаденопатия, нарушения, маскиращи псевдо лимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепато-спленомегалия и отклонения от нормалните стойности чернодробните 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, ангионевротичен едем.
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	едем, задържане на течности, повишение на теглото, хипонатриемия и понижен плазмен осмоларлитет, 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 със или без клинична изява, като галакторея, гинекомастия, отклонения от нормалните стойности при тиреоидните функционални тестове: понижение на L-тироксина (свободен тироксин, тироксин, три-йодтиронин) и повишение на ТСХ, обикновено без клинични прояви, нарушения на костния метаболизъм (понижение на плазмения калций и 25-хидроксихолекалциферола), водещо до остеомалация/остеопороза, повишение на нивата на холестерола, включително HDL-холестерола и триглицеридите
Психични нарушения	

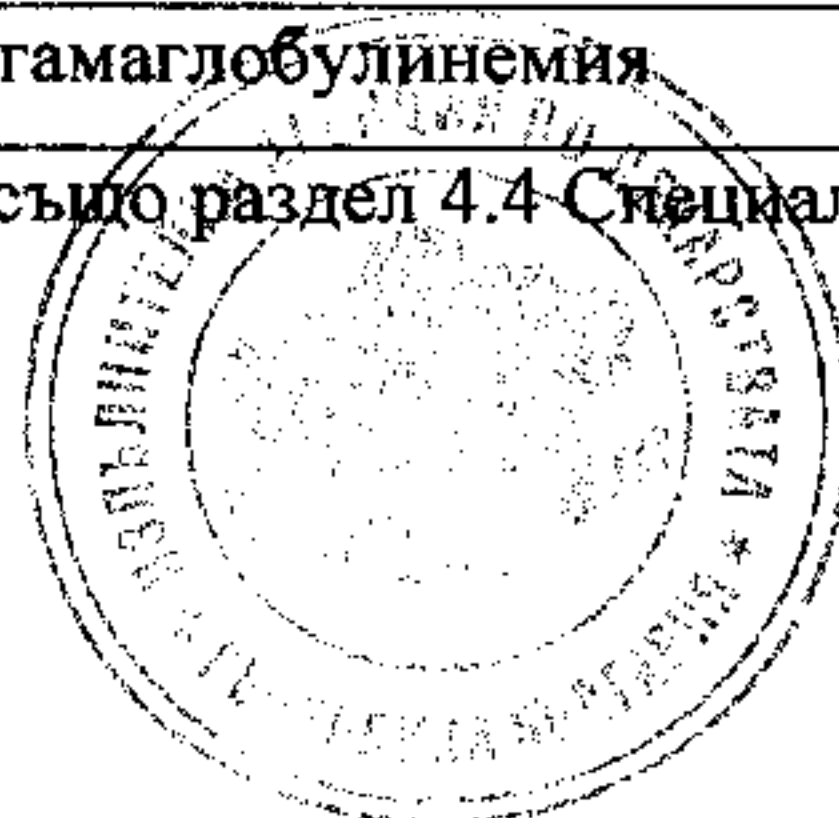


Редки:	халюцинации (зрителни или слухови), депресия, анорексия, безпокойство, агресивно поведение, ажитираност, обърканост.
Много редки:	активиране на психоза.
Нарушения на нервната система	
Много чести:	замаяност, атаксия, сънливост, умора.
Чести:	главоболие, диплопия, нарушения в акомодацията (напр. замъглено виждане).
Нечести:	абнормни неволни движения (напр. тремор, астерикусис, дистония, тикове), нистагъм.
Редки	орофациална дискинезия, окуломоторни нарушения, нарушения в речта (в т.ч. дизартрия, неясен говор), хореоатетозни нарушения, периферна невропатия, парестезии и пареза.
Много редки:	вкусови нарушения, невролептичен малигнен синдром
Нарушения на очите Много редки:	потъмняване на лещата, конюнктивит, увеличено вътреочно налягане
Нарушения на ухото и лабиринта	
Много редки:	слухови нарушения, напр. тинитус, хиперакузис, хипоакузис, промяна в усещането за сила на звука.
Сърдечносъдови нарушения	
Редки:	нарушения в сърдечната проводимост; хипертония или хипотония.
Много редки:	брадикардия, аритмия, AV-блок със синкоп, циркулаторен колапс, застойна сърдечна недостатъчност, утежняване на коронарна артериална болест, тромбофлебит, тромбоемболизъм (напр. белодробен емболизъм).
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	
Много редки:	пулмонарна свръхчувствителност, характеризираща се напр. с треска, диспнея, пневмонит или пневмония
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	гадене; повръщане
Чести:	сухота в устата.
Нечести:	диария, запек
Редки:	коремна болка
Много редки:	възпаление на езика, стоматит, панкреатит



Хепато-билиарни нарушения	
Много чести:	повишение на γ -галактозилтрансферазата (поради индукция на чернодробните ензими), обикновено без клинично значение
Чести:	повишение на алкалната фосфатаза в кръвта
Нечести:	повишение на трансаминазите.
Редки:	хепатит от холестатичен, паренхимен (хепатоцелуларен) или смесен тип, жълтеница.
Много редки	грануломатозен хепатит, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	алергичен дерматит, уртикария, която може и да бъде тежка.
Нечести:	ексфолиативен дерматит и еритродерма
Редки:	системен лупус еритематозус, пруритус
Много редки	синдром на Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза, реакции на фоточувствителност, еритема мултиформе и нодозум, промени в кожната пигментация, пурпура, акне, хиперхидроза, загуба на коса, хирзутизъм
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Редки:	мускулна слабост
Много редки:	артралгия, мускулна болка, мускулни спазми.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много редки:	интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, бъбречно нарушение (напр. албуминурия, хематурия, олигурия повишение на урейния азот в кръвта/азотемия), често уриниране, задръжка на урина
Нарушения на възпроизводителната система	
Редки:	сексуална дисфункция/импотентност, абнормна сперматогенеза (с намален брой и/или повишена смъртност на сперматозоидите)
Изследвания	
Много редки:	хипогамаглобулинемия

* В някои страни от Азия е съобщен и като рядък. Виж също раздел 4.4 Специални предпазни мерки.



4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

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

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 протиепилептично 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: N03AF 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 протиепилептичните действия, а потискащото действие върху допамин и норадреналин – антиманийните свойства на карбамазепин.

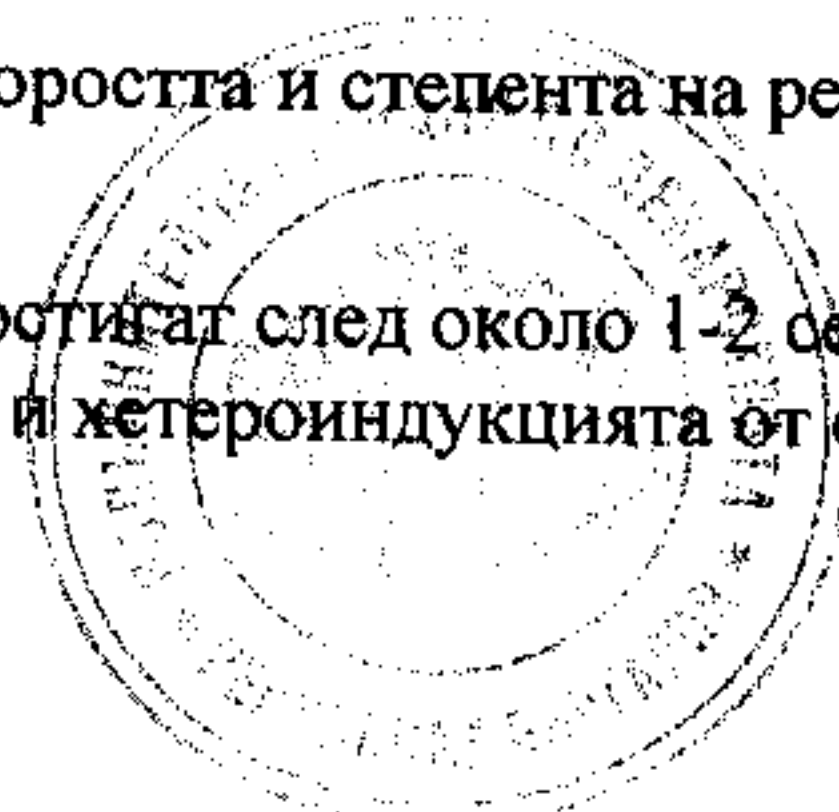
5.2 Фармакокинетични свойства

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. 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.

Steady state плазмените концентрации на карбамазепин считани за „терапевтичен интервал“ се различават значително сред отделните индивиди: при по-голяма част от пациентите има съобщения, че интервалът от 4 до 12 µg/ml съответства на 17 до 50 µmol/l. Концентрациите на карбамазепин-10,11-епоксид (фармакологично-активния метаболит) са: приблизително 30% от нивата на карбамазепин.

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 до 30%). Установено е, че концентрациите в кърмата са еквивалентни на 25 до 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.

Биотрансформация

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 глюкуронит, като основни метаболити. Цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) бе идентифициран, като основният изоензим, отговорен за образуването на карбамазепин-10,11-епоксид от карбамазепин. Установено е, че човешката микрозомална епоксид хидролаза е ензимът отговорен за образуването на 10,11-трансдиолови производни от карбамазепин-10,11 епоксид. С този метаболитен път се свързва в най-малка степен 9-хидрокси-метил-10-карбамилакридани. 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 получен от UGT2B7.

Елиминиране

Крайният полуживот 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) крайният полуживот е средно 9-10 часа.

Средното полуелиминационно време 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 фецеса. В урината, около 2% от тази доза, се екскретира като непроменено лекарство и около 1%, като фармакологично активен 10,11-епоксиден метаболит.

Характеристики при пациенти

Деца

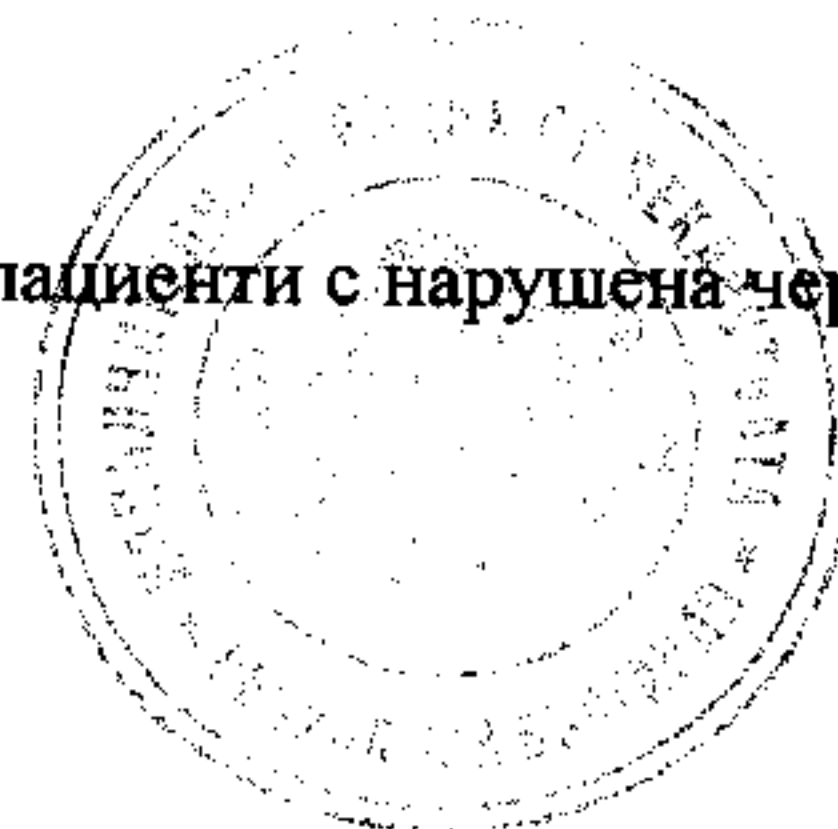
Поради засиленото елиминиране на карбамазепин, децата са нуждаят от по-високи дози (в mg/kg), в сравнение с възрастните.

Пациенти в напреднала възраст

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

Пациенти с чернодробно или бъбречно нарушение

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



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 ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аерозил 200 (силика аерогел), авицел РН 102 (целулоза), магнезиев стеарат, нимцел ZSB-10 модифициран (натриева карбоксиметилцелулоза).

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Таблетки трябва да се пазят от влага.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Таблетки 200 mg x 50

6.6 Инструкции за употреба

Не съществуват специални инструкции за приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900372 / 30.12.2004 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

31.03.1967 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

март 2009

