

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

TEGRETOL®

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
TEGRETOL®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f] azepin (Carbamazepin)

- Сироп (вискозна суспензия, бяла, с аромат на карамел): 5 мл (=1 мерителна лъжичка), съдържат 100 мг карбамазепин.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

- Сироп 100мг/5мл – флакони по 250мл.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

- *Епилепсия*
- Сложни или прости парциални гърчове (със или без загуба на съзнание) със или без вторична генерализация
- Генерализирани тонично клонични гърчове. Смесени форми на гърчове.

TEGRETOL® е подходящ както за монотерапия, така и за комбинирано лечение.

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

- *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 мултиплена склероза (както типична, така и атипична). Идиопатичната глософарингеална невралгия.*
- *Болестна диабетна невропатия*
- *Инсипиден диабет от централен произход. Полиурия и полидипсия с неврохормонална етиология.*

4.2. Дозировка и начин на приложение

Сиропа (да се разклаща преди употреба) може да се приема преди или по време на хранене, както и между отделните хранения с малко течност.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗЕНИЕТО	
Приложение към	
№ 1-4926/12.03.02г	
616/18.12.01	<i>[Signature]</i>



Сиропът (една мерителна лъжичка=5мл=100мг;половин мерителна лъжичка=2,5мл=50мг) е особено подходящ за пациенти, които имат затруднение в гълтането или при започване на терапията се нуждаят от внимателно адаптиране на дозата.

Препоръчва се при започване на терапията с TEGRETOL® сироп да се прилагат по-ниски дози, с постепенно повишаване на дозата, за да се избегнат някои странични реакции. Това се налага поради по-високите плазмени нива на медикамента след приложение на сироп в сравнение с еквивалентната дозировка на таблетните форми.

Превключване на пациентите от TEGRETOL® таблетки на сироп: еквивалентната дневна доза в мг трябва да се прилага на по-чести приеми (напр. сироп три пъти дневно, вместо таблетки два пъти дневно).

Повишено внимание е необходимо при дозиране при пациенти в старческа възраст, поради възможността за лекарствени взаимодействия и различния фармакокинетичен профил на антиепилептичните медикаменти.

Епилепсия

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

Терапията трябва да започне с ниска дневна доза, 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 предпазни мерки").

Ако TEGRETOL® се прилага на фона вече започната антиепилептична терапия, неговото включване трябва да стане при запазване или ако е необходимо, адаптиране на дозировката на другото противоепилептично средство(а) (виж раздел 4.5. "Взаимодействия").

Възрастни

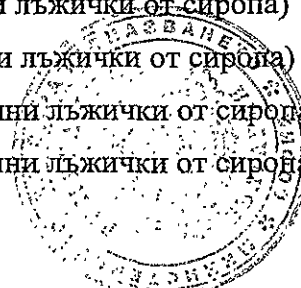
Първоначално 100-200 мг, един или два пъти дневно; постепенно повишаване на дозата до около 400 мг, два-три пъти дневно, до постигане на оптимален ефект. При някои пациенти е необходима доза от 1600 мг или дори 2000 мг дневно.

Деца

Препоръчва се при деца над 4 годишна възраст да се започне с 20 до 60 мг/кг дневно, с увеличение на дозата с 20 до 60 мг на всеки втори ден. При деца над 4 годишна възраст лечението може да започне с 100 мг дневно, последвано от ежеседмично увеличение с по 100 мг.

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

До една година:	100-200 мг дневно	(=1-2 мерителни лъжички от сиропа)
1-5 години:	200-400 мг дневно	(=2x2 мерителни лъжички от сиропа)
6-10 години:	400-600 мг дневно	(=2x2-3 мерителни лъжички от сиропа)
11-15 години:	600-1000 мг дневно	(=3x2-3 мерителни лъжички от сиропа)



Тригеминална невралгия

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

При пациенти в старческа възраст се препоръчва начална дозировка от 100 мг два пъти дневно.

Синдром на алкохолна абстиненция

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

Инсипиден диабет от централен произход

Дозировка за възрастни: 200 мг, 2-3 пъти дневно. При деца дозировката трябва да се намали пропорционално според възрастта и теглото на детето.

Болезнена диабетна невропатия

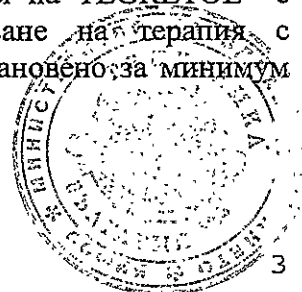
Средна дозировка: 200 мг 2-4 пъти дневно.

Остра мания и профилактика на биполарни афективни нарушения

Дозов диапазон: около 400-1600 мг дневно, обичайната доза е 400-600 мг дневно, разделена на два до три отделни приема. При лечение на остра мания дозата трябва да се увеличи по-бързо, докато за профилактика на биполарни нарушения се препоръчват по-малки увеличения на дозировката, за да се осигури оптимална поносимост.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към карбамазепин или към лекарства с подобна структура (напр. трициклични антидепресанти) или някоя друга от неактивните съставки на медикамента. Пациенти с атриовентикularan блок, анамнестични данни за супресия на костно-мозъчната функция или анамнестични данни за остра интермитентна порфирия. Поради структурно сходство между TEGRETOL® и трицикличните антидепресанти не се препоръчва комбинация на TEGRETOL® с моноамино-оксидазни инхибитори (MAOIs); преди започване на терапия с TEGRETOL®, приложението на MAOIs трябва да бъде преустановено за минимум 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. Стриктно мониториране на кръвната картина, както и наблюдението на пациента е необходимо при понижаване на стойностите на тромбоцитите или левкоцитите или персистиращо ниски стойности на тези показатели. Терапията с TEGRETOL® трябва да се преустанови при поява на всякакви симптоми на значителна 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 внимателно при пациенти със смесени епилептични пристъпи, които включват абсанси, както типични, така и атипични. При всички тези състояния TEGRETOL® може да изостри картината на припадъците. 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 анамнестични данни за чернодробно заболяване и пациенти в старческа възраст. Терапията трябва да се преустанови веднага след задълбочаване на чернодробната дисфункция или появата 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 втрисане, зачервяване на гърлото, обрив, улцерации 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 стриктно мониториране на пациентите при анамнестични данни за сърдечно, чернодробно или бъбречно заболяване, странични хематологични реакции към други медикаменти, както и при данни за предшестваща, преустановена терапия с TEGRETOL®.

Преди започване на терапията периодично след това се препоръчва пълна анализ на урината и определяне на BUN.

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 старческа възраст трябва да бъде отчитана.

Документирани са изолирани случаи на нарушения в репродуктивните функции при мъже и /или абнормна сперматогенеза. Не е установена причинната 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.

Независимо, че зависимостта между дозировката и плазмените нива на карбамазепин и междуплазмените 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 подозиране на нарушения в резорбцията; при подозрения за токсичност, когато се прилага повече от един медикамент (виж раздел 4.5. "Взаимодействия").

Внезапното преустановяване на лечението с TEGRETOL® може да учести гърчовете. При необходимост от внезапно преустановяване на лечението с TEGRETOL® при пациенти с епилепсия, превключването към ново противоепилептично средство трябва да стане под покритието на подходящо лекарство (напр. диазепам i.v., ректално; или фенитоин i.v.).

Описани са няколко случая на неонатални гърчове и /или потискане на дишането, свързани с приема на TEGRETOL® или други антиепилептични средства 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 могат да представляват неонатален абстинентен синдром.

4.5. Взаимодействия

Цитохром P4503A4 (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 странични 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 карбамазепин, респективно до потенциално намаляване на терапевтичния ефект.

Субстанции, които могат да повишат плазменото ниво на TEGRETOL®



Верапамил, дилтиазем, декстропропоксифен, вилосазин, флуоксетин, флувоксамин, вероятно циметидин, ацетазоламид, даназол, вероятно дезипрамин, никотинамид (при високи дози при възрастни), нефазодон, макролидни антибиотици (в т.ч. еритромицин, тролеандомицин, йосамицин, кларитромицин), азоли (в т.ч. итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин. Поради възможността повишените плазмени нива на карбамазепин да предизвикат странични реакции (напр. световъртеж, сънливост, атаксия, диплопия), дозировката на TEGRETOL® трябва да се адаптира съобразно и/или да се мониторира плазмените нива.

Субстанции, които могат да понижат плазменото ниво на TEGRETOL®:

Фенобарбитон, фенитоин, примидон, прогабид или теофилин, метсукцимид, фенсукцимид, рифампицин, цисплатина или доксорубицин и независимо от противоречивите данни, вероятно също клоназепам, валпроева киселина и валпромид. От друга страна, съществуват данни, че валпроева киселина, валпромид и примидон повишават плазмените нива на фармакологично активния метаболит карбамазепин-10,11-епоксид. В следствие може да се наложи да се адаптира а дозировката на TEGRETOL®.

Едновременното приложение на фелбамат може да понижи плазменото ниво 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 мониторира плазмените нива на карбамазепин.

Ефект на TEGRETOL® върху плазмените нива на едновременно прилагани медикаменти

Карбамазепин може да понижи в по-малка или по-голяма степен плазмените нива или дори да неутрализира действието на редица медикаменти. Според клиничните изисквания може да се наложи адаптиране на дозировката на следните медикаменти: клобазан, клоназепам, етосукцимид, пирамидон, валпроева 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, зонисамид, тиагабин, топирамат, трициклични антидепресанти (в т.ч. имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клозапин.

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.

Да се отчетат възможността за следните комбинации:

Комбинираното 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.



Комбинираното 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 странични реакции (с последната комбинация дори при наличие на “терапевтични плазмени нива”).

Комбинираното 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 невро-мускулна блокада в сравнение с 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 лактация

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 мг/кг телесно тегло дневно, т.е. 10 – 20 пъти повече от обичайната дозировка при човек). При плъхове са наблюдавани доказателства за аборт при 300 мг/кг телесно тегло дневно. Фетусите на плъхове малко преди термина са показали 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 мг/кг 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 под специално наблюдение.

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 дозировки 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 предимства на лекарството и възможните рискове, особено през първите три месеца от бременността.

Нарушения, включително малформации, при деца на майки с епилепсия са по-чести. Има данни че карбамазепин, подобно на всички други основни противоепилептични средства, повишава този риск, независимо, че липсват сигурни данни от контролирани проучвания при монотерапия с него. 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 средства. Това може да е причина за повишена честота на дефектите на плода при жени епилептички. 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 плазмената концентрация). Необходимо е да се преценят предимствата на кърменето и малката вероятност от поява на странични ефекти при детето. Майки-кърмачки, приемащи TEGRETOL[®], могат да кърмят, но детето трябва да се проследява за вероятни странични реакции (напр. повишена сънливост, алергични кожни реакции).

4.7. Ефект 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 старческа възраст много често или често могат да възникнат следните странични реакции, напр. от страна на ЦНС (световъртеж, главоболие, атаксия, сънливост, уморяемост, диплопия), гастроинтестинални смущения (гадене, повръщане), както и кожни алергични реакции.

Дозозависимите странични реакции обикновено отзвучават спонтанно след няколко дни или след временно редуциране на дозировката. Страничните реакции от страна на ЦНС могат да се манифестират при относително предозиране или значителни флукутации в плазмените нива. В тези случаи се препоръчва мониториране на плазмените нива.

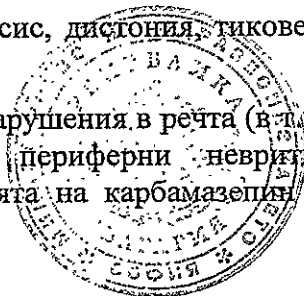
Централна нервна система

Неврологични

Много чести: световъртеж, атаксия, сънливост, уморяемост; **чести:** главоболие, диплопия, нарушения в акомодацията (напр. замъглено зрение).

Чести: абнормни неволни движения (напр. тремор, астериксис, дистония, тикове), нистагъм;

Редки: орофациална дискинезия, окулмоторни нарушения, нарушения в речта (в т.ч. дизартрия, неясен говор), хореоатетични 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, агресия, възбуда, объркване, много редки: активиране на психози.

Кожа и кожни придатъци

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

Чести: ексфолиативен дерматит и еритродермия;

Редки: системен лупус еритематодес – подобен синдром, сърбеж;

Много редки: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, фоточувствителност, *erythema multiforme* и *nodosum*, промени в кожната пигментация, пурпура, акне, изпотяване, косопад; много редки: докладвани са изолирани случаи на хирзутизъм, но причинно-следствената връзка е неясна.

Кръв

Много чести: левкопения; често еозинофилия, тромбоцитопения;

Редки: левкоцитоза, лимфаденопатия, дефицит на фолиевата киселина;

Много редки: агранулоцитоза, апластична анемия, чиста аплазия на еритроцитите, мегалобластна анемия, остра интермитентна порфирия, ретикулоцитоза, вероятна хемолитична анемия.

Черен дроб

Много чести: повишение на γ -GT (поради индукция на чернодробни ензими), обикновено клинично незначителни;

Чести: повишение на алкалната фосфатаза;

Относително рядко: повишение на трансаминазите;

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

Много редки: грануломатозен хепатит.

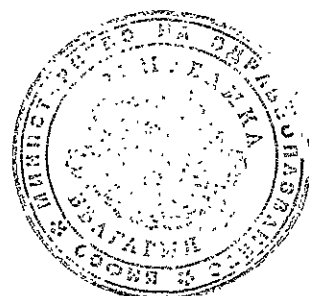
Гастроинтестинален тракт

Много чести: гадене, повръщане;

Чести: сухота в устата;

Относително редки: диария и запек;

Редки: коремна болка



Много редки: глосит, стоматит и панкреатит.

Реакции на свръхчувствителност

Редки: нарушение в забавената мултиорганна свръхчувствителност с втрисане, кожни обриви, васкулит, лимфаденопатия, нарушения, наподобяващи лимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепато-спленомегалия и абнормни тестове за чернодробната функция, които се наблюдават в различни комбинации. Други органи също могат да се засегнат (бели дробове, бъбреци, панкреас, миокард);

Много редки: асептичен менингит с миоклонус и периферна еозинофилия, анафилактични реакции, ангиоедема.

При поява на реакции на свръхчувствителност лечението трябва да се преустанови.

Сърдечно-съдова система

Редки: нарушения в сърдечната проводимост, хипертония или хипотония;

Много редки: брадикардия, аритмии, AV блок със синкоп, колапс, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертония или хипотония, влошаване на исхемичната болест на сърцето, тромбофлебит, тромбемболизъм.

Ендокринна система и метаболизъм

Често: оток, ретенция на течности, наддаване на тегло, хипонатриемия и намален плазмен осмоларитет поради антидиуретичен хормон (ADH) – подобен ефект, водещ в редки случаи до водна интоксикация, съпроводена с летаргия, повръщане, главоболие, психично объркване, неврологични абнормности; много рядко: повишение в нивото на пролактин със или без клинична манифестация като галакторея, гинекомастия или галакторея, нарушение в тестовете за обективизиране функцията на щитовидната жлеза: понижен L-Thyroxin (FT4, T4, T3) и повишен TSH, обикновено без клинични изяви,

Нарушения в костния метаболизъм (понижение на плазменото ниво на калция и 25-холекалциферол), водещо до остеомаляция, повишение на холестерола, включително HDL холестерол и триглицеридите.

Урогенитална система

Много рядко: интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, както и признаци на бъбречна дисфункция (напр. албуминурия, хематурия, олигурия и повишена BUN/азотемия), по-често уриниране, ретенция на урината и сексуални нарушения/импотентност.

Сетивни органи

Много рядко: вкусови нарушения, потъмняване на лещите, конюнктивит, слухови нарушения в т.ч. тинитус, хиперакузис, хипоакузис, промени във възприемането на тоновете на камертон.

Костно-мускулна система

Много рядко: артралгия, мускулна болка или крампи.

Дихателна система

Много рядко: белодробна свръхчувствителност, в т.ч. втрисане, диспнея, пневмонит или пневмония.

4.9.Предозиране

Признаци и симптоми

Представените признаци и симптоми на предозиране обикновено включват ЦНС, сърдечно-съдовата и дихателна системи.

Централна нервна система

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

Дихателна система

Потискане на дишането, белодробен оток.

Сърдечно-съдова система

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

Гастро интестинален тракт

Повръщане, забавено стомашно изпразване, намален чревен мотилитет.

Бъбречна функция

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

Лабораторна находка

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



Поведение

Не съществува специфичен антидот.

Поведението трябва да бъде съобразено с клиничното състояние на пациента;

постъпване в болница. Определят се плазмените нива, за да се потвърди отравяне с карбамазепин и да се установи обема 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 мониториране 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 паралдехид.

Хипонатриемия (водна интоксикация): ограничаване на течностите и внимателна i.v. инфузия на NaCl 0,9%. Тези мерки могат 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: противоепилептично, невротропно и психотропно средство (АТС код N 03AX01)

Дибензазепинов дериват.

Като противоепилептично средство неговият спектър на действие обхваща: парциални пристъпи (прости и комплексни) със и без вторична генерализация, генерализирани тонично-клонични пристъпи (grand mal), както и комбинация от тези видове припадъци.

В клиничните изследвания 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 дозировка. В други

изследвания е наблюдаван благоприятен ефект върху вниманието, когнитивните функции/паметта.

Като невротропно средство TEGRETOL® е клинично ефективен при редица неврологични смущения, 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 конвулсивен праг и овладява симптомите на абстиненция (напр. свръхвъзбудимост, тремор, нарушена походка), при инсипиден диабет от централен произход TEGRETOL® намалява обема на урината и облекчава чувството за жажда.

Като психотропно средство TEGRETOL® е доказал клиничната си ефективност при афективни нарушения т.е. лечения на остра мания, както и за поддържащо лечение при манийно-депресивни биполярни афективни нарушения, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с невролептици, антидепресанти или литий, при възбудни психозафективни 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 повторения невронен разряд и намалява синаптичната пропация на възбудни импулси. Възможно е основният механизъм на действие да е предотвратяване на повторяемото провокиране на натрий-зависими акционни потенциали при деполяризираните 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.

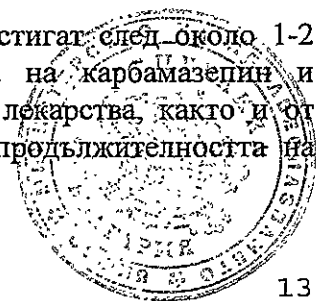
5.2. Фармакокинетични свойства

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 мг карбамазепин (таблетки), средната пикова концентрация на непроменения карбамазепин в плазмата е 4,5 µг/мл.

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 70 до 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 25-60% от съответните плазмени нива.

Карбамазепин преминава плацентарната бариера. Отчитайки пълната резорбция на карбамазепин, явният обем на разпределение се движи от 0,8 до 1,9 л/кг.

Елиминиране

Елиминационният 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 моно-оксигеназна система), в зависимост от продължителността на лечението. При пациенти едновременно приемащи и други индуктори на чернодробните ензими (фенитоин, фенобарбитал) полуживотът е средно 9-10 часа.

Средният елиминационен полуживот на 10,11-епоксидния метаболит в плазмата е около 6 часа след еднократен перорален прием на епоксид.

След еднократно перорално приложение на 400 мг 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 [14, 16]. 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 глюкуронид, като основни метаболити. Цитохром Р 450 3А4 (СУР 3А4) бе идентифициран, като основна изоформа, отговорна 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- глюкуронид на карбамазепин.

Характеристики при пациентите

Steady state плазмените концентрации на карбамазепин, считани за "терапевтичен диапазон" варират индивидуално. При повечето пациенти това е 4-12 µг/мл, което съответства на 17-50 µмол/л. Концентрации на карбамазепин 10-11-епоксид (фармакологично активен метаболит): около 38% от нивата на карбамазепин.

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

Няма данни за променена фармакокинетика на карбамазепин при пациенти в старческа 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, третиран 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 неактивните съставки (ексципиентите)

Avicel RC 581 (cellulose + sodium CMC), caramel aroma 52929 A, methylparaben, Natrosol 250 G (hydroxyethyl cellulose), propylene glycol dist., polyethylene glycol 400 stearate, propylparaben, saccharin sodium cryst., sorbic acid, sorbitol solution, water deionized.

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.2. Срок на годност

Сироп: 5 години

6.3. Условия на съхранение

- Сироп: пазете от топлина и светлина и съхранявайте при температури под 30°C.
- Да се съхранява на места, недостъпни за деца; неконтролираната употреба на това лекарство може да им навреди.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

- Сироп флакон от 250 мл (100 мг/5 мл) x 1

6.6. Инструкции за употреба

Не съществуват специални инструкции за приложение.

Притежател на лиценз и производител

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH 4056, Basel, Switzerland

Притежател на маркетинг оторизация в България

Novartis Pharma Services Inc. CSO, София 1164, Площад на свободата №1,

Тел.: (359 2) 963 00 51, + (359 2) 960 03 00; факс: + (359 2) 963 41 94

ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ: 19.05.1998

