

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ  
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - ДИПЛОМ  
Към Рег. № ..... 9900372  
Разрешение № B61MK/MB-58927  
21-02-2022

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕГРЕТОЛ 200 mg таблетки  
TEGRETOL 200 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg карбамазепин (*carbamazepine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове. От едната страна е отпечатано "CG", а от другата "G/K" и е поставена делителна черта.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Епилепсия

- Комплексни или прости парциални пристъпи (със или без загуба на съзнание) със или без вторична генерализация
- Генерализирани тонично-клонични пристъпи. Полиморфни пристъпи.

ТЕГРЕТОЛ е подходящ, както за монотерапия, така и за комбинирана терапия.

ТЕГРЕТОЛ не е ефективен при абсанси (*petit mal*) и миоклонични гърчове (вж. точка 4.4).

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). Идиопатична глософарингеална невралгия.

Болезнена диабетна невропатия.

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

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Епилепсия

Препоръчва се, когато е възможно, ТЕГРЕТОЛ да се прилага като монотерапия.

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

Дозата на карбамазепин трябва да се адаптира към нуждите на отделния пациент за постигане на адекватен контрол на епилептичните пристъпи. Определянето на плазмените нива



ТЕГРЕТОЛ може да спомогне за установяване на оптималната дозировка. При лечение на епилепсия, дозата на карбамазепин обикновено изисква обща плазмена концентрация на карбамазепин от около 4 до 12 µg/l (17 до 50 µmol/l) (вж. точка 4.4).

Ако ТЕГРЕТОЛ се прибавя към започната вече антиепилептична терапия, неговото включване трябва да стане постепенно при запазване, или ако е необходимо, след адаптиране на дозировката на другия противоепилептичен лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

### ***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 1 600 mg или дори 2 000 mg дневно.

### ***Педиатрична популация***

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 1 000 mg дневно
>15 години:	800 до 1 200 mg дневно (както при възрастни)

### ***Максимална препоръчителна доза***

до 6 години: 35 mg/kg дневно  
6-15 години: 1 000 mg дневно  
>15 години: 1 200 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. Максималната препоръчителна доза е 1 200 mg дневно. При отшумяване на болката, трябва да се направят опити за постепенно спиране на лечението, до следващо обостряне на състоянието.

### **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 ТЕГРЕТОЛ трябва да се прилага в комбинация със седативни хипнотици (напр. клонетазол, хлордиазепоксид). След преминаване на острия стадий може да се продължи с монотерапия с ТЕГРЕТОЛ.

### **Безвкусен диабет - централен тип**

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

### **Болезнена диабетна невропатия**

Обичайна дозировка: 200 mg 2 до 4 пъти дневно.

### **Остра мания и профилактика на биполярни афективни разстройства**

Дозов диапазон: около 400 до 1 600 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 увеличава бързо, докато при профилактика на биполярни разстройства се препоръчват по-малки увеличения на дозата, за да се осигури оптимална поносимост.



## Специални групи пациенти

### *Бъбречно увреждане / Чернодробно увреждане*

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

### Начин на приложение

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

## 4.3 Противопоказания

- Свързчувствителност към активното вещество или към лекарствени продукти с подобна структура (напр. трициклични антидепресанти), или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- 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).
- Комбинация на ТЕГРЕТОЛ с моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) е противопоказана (вж. точка 4.5).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ТЕГРЕТОЛ трябва да се прилага само под лекарски контрол.

ТЕГРЕТОЛ 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 лекарствени продукти, както и при данни за предшестваща, преустановена терапия с ТЕГРЕТОЛ.

### **Хематологични ефекти**

Приложението на ТЕГРЕТОЛ се свързва с агранулоцитоза и апластична анемия, но поради много ниската честота на тези състояния е трудно да се прецени потенциалния риск. Рискът при общата (нелекувана с медикамента) 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 ТЕГРЕТОЛ 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 тромбоцитите 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, то стойностите на пълната кръвна картина и пациентът трябва да се наблюдават внимателно. Терапията с ТЕГРЕТОЛ трябва да се преустанови при поява на каквито и да е симптоми на значима костно-мозъчна супресия.

Пациентите трябва да са информирани за ранните симптоми на токсичност 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 ТЕГРЕТОЛ 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 появяват през първите няколко месеца от лечението с ТЕГРЕТОЛ. Тези реакции се очаква да се появят при 1 до 6 на 10 000 нови пациенти лекувани с продукта в страни с основно кавказка популация. При признаци или симптоми на тежки кожни реакции (напр. SJS, синдром на Lyell), приложението на ТЕГРЕТОЛ трябва да се преустанови незабавно и да се обсъди започването на алтернативно лечение.

### **Фармакогеномика**

Има все повече доказателства за ролята на различните алели на човешкият левкоцитен антиген (HLA) при пациенти, предразположени към имунно-медирирани нежелани лекарствени реакции.

### **Реакции, свързани с HLA-A\*3101**

Човешкият левкоцитен антиген (HLA)-A\*3101 може да бъде рисков фактор за развитие на кожни реакции, като SJS, TEN, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макуло-папулозен обрив. Данни от ретроспективни клинични изпитвания включващи и генетични изследвания при японски и северноевропейски популации показват връзка между тежки кожни реакции (SJS, TEN, DRESS, AGEP и макуло-папулозен обрив), свързани с приложението на карбамазепин и наличието на HLA-A\*3101 алел при тези пациентите.

Честотата на носителите на HLA-A\*3101 алела варира в широки граници между отделните етнически популации и неговата честота е около 2 до 5% при европейската раса и около 10% в японската популация. Честотата на носителство на този алел се наблюдава при по-малко от 5% при повечето австралийци, азиатци, африканци и северноамериканци, като се наблюдават малки изключения в границите между 5-12%. По-широко разпространение, над 15% се наблюдава при някои етнически групи в Южна Америка (Аржентина и Бразилия), Северна Америка (в САЩ навахо и сиуксите и сонора сери в Мексико) и Южна Индия (тамил наду) и между 10 и 15% при други местни етноси от същите региони.

Посочените тук алелни честоти представят процента от хромозомите при упоменатите популации, които носят специфичния алел, показващи, че процента пациенти, които носят копие от алел на най-малко една от техните две хромозоми (т.е. „честота на носителство“) е близо два пъти по-висок от честотата на алела. Поради тази причина процента на пациентите, които са изложени на риск е приблизително два пъти алелната честота.

Преди започване на лечение с ТЕГРЕТОЛ, трябва да се обмисли изследване за носителство на HLA-A\*3101 алела при пациенти с произход от популации изложени на риск (напр. пациенти от японски и кавказки популации; популации на коренното население на Южна и Северна Америка, Испания, популации от южната част на Индия, както и хора от арабски произход). Приложението на ТЕГРЕТОЛ при пациенти, при които е установено наличие на HLA-A\*3101 алела трябва да се избягва, освен ако ползите не надвишават риска. Не се препоръчва скрининг на пациенти, които в момента са на лечение с ТЕГРЕТОЛ, тъй като риска от SJS/TEN, AGEP, DRESS и макуло-папулозен обрив се ограничава до първите няколко месеца от лечението, независимо от HLA-A\*3101 статуса.

### **Реакции, свързани с HLA-B\*1502**

Ретроспективни проучвания при пациенти от китайското родословие Нап и тайландски произход, откриват силна корелация между SJS/TEN кожните реакции, свързани с карбамазепин, и наличието при тези пациенти на (HLA)-B\*1502 алела. Честотата на алел B\*1502 варира от 2 до 12% при популации от китайското родословие Нап и около 8% при тайландските популации. Повишена честота на съобщения за SJS (по-скоро рядко



много рядко) има в някои страни от Азия (напр. Тайван, Малайзия и Филипини), при които има по-висока честота на алела HLA-B\*1502 в популацията (напр. над 15% във Филипините и някои популации в Малайзия). Алелна честота до около 2% и 6% са докладвани съответно в Корея и Индия. Честотата на алела HLA-B\*1502 е пренебрежимо ниска при индивиди с европейден произход, няколко африкански популации, местното население на Северна и Южна Америка, извадка от латиноамерикански популации и при японци (<1%). Посочените алелни честоти представят процента от хромозомите при упоменатите популации, които носят специфичния алел, показващи, че процента пациенти, които носят копие от алел на най-малко една от техните две хромозоми (т.е. „честота на носителство“) е близо два пъти по-висока от честотата на алела. Поради тази причина процента на пациентите, които са изложени на риск е приблизително два пъти алелната честота.

Преди започване на лечение с ТЕГРЕТОЛ трябва да се обсъди изследване за наличие на алела HLA-B\*1502 при пациенти с произход от популациите с генетичен риск. Употребата на ТЕГРЕТОЛ 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 лекарствени продукти (AED) свързани с SJS/TEN. По тази причина трябва да се обсъди избягване на употребата на други лекарствени продукти свързани с SJS/TEN при HLA-B\*1502 позитивни пациенти, когато има алтернативни лечения, които 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 ТЕГРЕТОЛ, тъй като рискът от SJS/TEN като цяло е ограничен до първите няколко месеца от лечението, независимо от HLA-B\*1502 статуса.

Установяването на позитивни за HLA-B\*1502 пациенти и избягване на лечението им с карбамазепин, показва намаление на честотата на SJS/TEN, причинени от карбамазепин.

#### **Ограничения на генетичния скрининг**

Резултатите от генетичния скрининг никога не трябва да заместват подходящият клиничен контрол и наблюдение, както и лечението на пациента. Много пациенти от Азия, позитивни за HLA-B\*1502 и лекувани с ТЕГРЕТОЛ няма да развият SJS/TEN и пациентите негативни за HLA-B\*1502 с всякаква етническа принадлежност все още могат да развият SJS/TEN. По същия начин, много от пациентите, позитивни за HLA-A\*3101 и лекувани с ТЕГРЕТОЛ няма да развият SJS, TEN, DRESS, АGER или макуло-папулозен обрив, както и пациенти, от която и да е етническа група, негативни за HLA-A\*3101 могат да развият тези сериозни кожни нежелани реакции. Ролята на други възможни фактори за развитието и заболяемостта от тези сериозни кожни нежелани реакции, като дозата на антиепилептичните лекарствени продукти, комплайнса, допълнителните лекарствени продукти, съпътстващите заболявания и степента на дерматологичен мониторинг, все още не са изследвани.

#### **Други дерматологични реакции**

Също така могат да се появят 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 лечението, 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 незабавно прекратяване на приема на медикамента, в случай че реакциите се влошат в хода на продължаващото лечение.

Установено е, че HLA-A\*3101 алела се свързва с по-малко сериозни кожни нежелани реакции, причинени от карбамазепин и може да се използва да предсказва риска от появата на тези реакции от карбамазепин, като синдром на свръхчувствителност към антиконвулсанти (макулопапулозна ерупция). Все пак не е установено алела HLA-B\*1502 да предсказва риска от появата на гореспоменатите кожни реакции.



### **Свърхчувствителност**

ТЕГРЕТОЛ може да отключи реакции на свърхчувствителност, включително Лекарствен обрив с Еозинофилия и Системни Симптоми (DRESS), смущение като забавена мултиорганна свърхчувствителност с треска, обрив, васкулит, лимфаденопатия, псевдолимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепатоспленомегалия, отклонения на чернодробните функционални тестове и синдром на жлъчно-дуктална хипоплазия (деструкция и изчезване на интрахепаталните жлъчни канали), които могат да се появят в различни комбинации. Други органи също могат да бъдат засегнати (напр. белите дробове, бъбреците, панкреаса, миокарда, дебелото черво) (вж. точка 4.8).

Установено е, че HLA-A\*3101 алела се свързва с появата на реакции на свърхчувствителност, включително макулопапулозен обрив.

Пациенти показали реакции на свърхчувствителност към карбамазепин трябва да бъдат информирани, че приблизително 25 до 30% от тези пациенти може да получат реакции на свърхчувствителност към окскарбазепин (Трилептал).

Кръстосана свърхчувствителност може да възникне между карбамазепин и антиепилептични лекарствени продукти с ароматна химическа структура (напр. фенитоин, примидон и фенобарбитал).

Ако се проявят признаци и симптоми, обуславящи реакции на свърхчувствителност, приложението на ТЕГРЕТОЛ трябва веднага да се преустанови.

### **Епилептични пристъпи**

ТЕГРЕТОЛ 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 ТЕГРЕТОЛ може да изостри пристъпите. В тези случаи приложението на ТЕГРЕТОЛ 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 старческа възраст. Терапията трябва да се преустанови веднага при 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.

### **Хипонатриемия**

Известно е, че хипонатриемията настъпва в резултат на приема на карбамазепин. При пациенти с анамнеза за предшествващи бъбречни заболявания, свързани с ниско ниво на натрий или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти понижаващи натрия (напр. диуретици, лекарствени продукти, свързани с нарушена секреция на АДН), серумните нива на натрий трябва да се измерват преди започване на терапия с карбамазепин. Серумните нива на натрий трябва да се измерват след около две седмици и след това на месечни интервали за първите три месеца по време на лечението, или в зависимост от клиничните нужди. Тези рискови фактори могат да са съотносими особено за пациенти в старческа възраст. Ако се наблюдава хипонатриемия и при клинични индикации, трябва да се предприеме ограничаване на приетото количество вода.

### **Хипотирозидизъм**

Карбамазепин може да намали серумните концентрации на хормоните на щитовидната жлеза чрез ензимна индукция, което изисква увеличаване на дозата на хормоните приемащи при заместителна терапия при пациенти с хипотирозидизъм. Следователно, препоръчва се



мониториране на функцията на щитовидната жлеза, за да се коригира дозата на хормоните при заместителна терапия.

#### **Антихолинергични ефекти**

ТЕГРЕТОЛ притежава лека антихолинергична активност. Следователно, пациентите с повишено вътреочно налягане и задръжка на урина трябва да се наблюдават по време на лечението (вж. точка 4.8).

#### **Психични ефекти**

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

#### **Жени с детероден потенциал**

Употребата на карбамазепин може да доведе до увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Пренаталната експозиция на карбамазепин може да увеличи рисковете за поява на сериозни вродени малформации и други неблагоприятни последици за развитието (вж. точка 4.6).

Карбамазепин не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, освен ако се прецени, че ползите надхвърлят рисковете и след като внимателно са обмислени подходящите алтернативни възможности за лечение.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат напълно информирани за потенциалния риск за плода, ако приемат карбамазепин по време на бременност.

Преди започване на лечение с карбамазепин при жена с детероден потенциал трябва да се прецени дали да се направи тест за бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и две седмици след спиране на лечението. Поради ензимна индукция карбамазепин може да компрометира ефекта на хормоналните контрацептиви, затова жените с детероден потенциал трябва да се консултират относно употребата на други ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.5 и 4.6).

На жените с детероден потенциал трябва да се обясни, че е необходимо да се консултират с лекаря си веднага, щом започнат да планират бременност, за да обсъдят преминаването към алтернативни възможности за лечение преди зачеването и преди да е прекъсната контрацепцията (вж. точка 4.6).

На жените с детероден потенциал, които приемат карбамазепин, трябва да се обясни, че е необходимо да се свържат незабавно с лекаря си, ако забременеят или считат, че може да са бременни.

#### **Ендокринни ефекти**

Съществуват данни за пробивно кървене при жени, приемащи ТЕГРЕТОЛ в комбинация с хормонални контрацептиви. Ефективността на хормоналните контрацептиви може да бъде нарушена от ТЕГРЕТОЛ и затова жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да предприемат алтернативни контрацептивни мерки.

#### **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 нарушения в резорбцията; при съмнения за токсичност, когато се прилага повече лекарствен продукт (вж. точка 4.5).





### **Намаляване на дозировката и преустановяване на приема**

Внезапното преустановяване на лечението с ТЕГРЕТОЛ може да учести припадъците, следователно карбамазепин трябва да се спира постепенно в продължение на период от 6 месеца. При необходимост от внезапно преустановяване на лечението с ТЕГРЕТОЛ при пациенти с епилепсия, превключването към ново антиепилептично лекарство трябва да стане при едновременен прием и на друг подходящ лекарствен продукт.

### **Взаимодействия**

Едновременното приложение на инхибитори на СYP3A4 или инхибитори на епокси хидролазата с карбамазепин може да предизвика нежелани реакции (увеличение на плазмените концентрации на карбамазепин или карбамазепин-10, 11 епоксид, съответно). Дозата на ТЕГРЕТОЛ трябва да бъде съответно коригирана и/или плазмените нива мониториранни.

Едновременното приложение на индуктори на СYP3A4 с карбамазепин може да намали плазмените концентрации на карбамазепин и неговия терапевтичен ефект, а прекратяването на приема на индуктор на СYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на карбамазепин. Може да се наложи дозата на ТЕГРЕТОЛ да бъде коригирана.

Карбамазепин е мощен индуктор на СYP3A4 и други ензимни системи фаза I и фаза II в черния дроб, и следователно може да намали плазмените концентрации на други лекарствени продукти, метаболизиращи от СYP3A4 индуцирайки техния метаболизъм (вж. точка 4.5).

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат предупредени, че едновременната употреба на ТЕГРЕТОЛ с хормонални контрацептиви може да направи този вид контрацепция неефективна (вж. точки 4.5 и 4.6). Алтернативни нехормонални форми на контрацепция се препоръчват при употребата на ТЕГРЕТОЛ.

### **Суицидни мисли и поведение**

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти (АЕЛ) по различни показания, са получавани съобщения за суицидни мисли и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидни мисли 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.

### **Припадания**

Лечението с ТЕГРЕТОЛ се свързва със състояния като атаксия, световъртеж, сънливост, хипотония, обърканост, седация (вж. точка 4.8), които могат да доведат до припадания и последващи фрактури и други наранявания. При пациенти със заболявания, състояния или лечение, които биха могли да изострят тези ефекти, пълната оценка на риска от припадане трябва да се разглежда периодично, особено при пациенти на продължително лечение с ТЕГРЕТОЛ.

### **ТЕГРЕТОЛ съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Цитохром P450 3A4 (СYP3A4) е основният ензим катализиращ образуването на карбамазепин 10,11-епоксид. Успоредното приложение на инхибитори на СYP3A4 може да повиши плазмените нива на карбамазепин и да индуцира нежелани реакции. Успоредното приложение на индуктори на СYP3A4 може да увеличи степента на метаболизъм на карбамазепин.



доведе до потенциално намаление в плазмените нива на карбамазепин, респективно до потенциално намаляване на терапевтичния ефект. И обратното, преустановяването на приема на индуктор на CYP3A4 може да намали степента на метаболизъм на карбамазепин, водещо до повишение на плазмените нива на карбамазепин.

Карбамазепин 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 лекарствени продукти, 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.

#### **Взаимодействия, водещи до противопоказания**

Употребата на ТЕГРЕТОЛ е противопоказана в комбинация с MAO-инхибитори; преди приложението на ТЕГРЕТОЛ, приемът на MAO-инхибитори трябва да се преустанови за поне 2 седмици или повече, ако клиничното състояние го позволява (вж. точка 4.3).

#### **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 ТЕГРЕТОЛ трябва да бъде подходящо коригирана и/или да се мониторираат плазмените нива при едновременна употреба с изброените по-долу лекарствени продукти:

- Аналгетици, противовъзпалителни лекарствени продукти: декстропропиксифен, ибупрофен
- Андрогени: даназол
- Антибиотици: макролидни антибиотици (напр. еритромицин, тролеандомицин, йозамицин, кларитромицин), ципрофлоксацин
- Антидепресанти: вероятно дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, тразодон, виллоксазин, пароксетин
- Антиепилептици: стирипентол, вигабатрин
- Антимикотици: азоли (напр. итраконазол, кетоназол, флуконазол, вориконазол). Избор на алтернативни антиконвулсанти се препоръчва при пациенти, лекувани с вориконазол или итраконазол
- Антихистамини: лоратадин, терфенадин
- Антипсихотици: оланзапин
- Антитуберкулозни лекарствени продукти: изониазид
- Антивирусни: протеазни инхибитори за лечение на СПИН (напр. ритонавир)
- Инхибитори на карбоанхидразата: ацетазоламид
- Сърдечносъдови лекарствени продукти: дилтиазем, верапамил
- Гастроинтестинални лекарствени продукти: вероятно циметидин, омепразол
- Миорелаксанти: оксибутинин, дантролен
- Лекарствени продукти, потискащи агрегацията на тромбоцитите: тиклопидин
- Други взаимодействия: сок от грейпфрут, никотинамид (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 ТЕГРЕТОЛ трябва да бъде подходящо коригирана и/или плазмените нива трябва да бъдат проследявани при едновременната употреба с изброените по-долу вещества:

локсапин, квиетиапин, антиепилептични средства: примидон, прогабид, валпроева киселина, валноктамид, валпроамид, бриварацетам.



## **Вещества, които може да понижат плазмените нива на карбамазепин**

**Може да се наложи да се адаптира дозировката на ТЕГРЕТОЛ при едновременна употреба с изброените по-долу лекарствени продукти:**

Антиепилептични лекарствени продукти (ЛП): фелбамат, метосукцимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсукцимид, фенитоин (за да се избегне интоксикация с фенитоин и субтерапевтични концентрации на карбамазепин, препоръчва се да се коригира плазмената концентрация на фенитоин до 13 µg/ml, преди да добавите карбамазепин към лечението) и фосфенитоин, примидон, и въпреки, че данните са противоречиви, вероятно също клоназепам

Антинеопластични ЛП: цисплатина или доксорубицин

Антитуберкулозни ЛП: рифампицин

Бронходилататори и анти-астматични ЛП: теофилин, аминофилин

Дерматологични ЛП: изотретиноин

Други взаимодействия: билкови смеси, съдържащи жълт кантарион.

**Ефекти на ТЕГРЕТОЛ върху плазмените нива на едновременно прилагани лекарствени продукти:**

**Карбамазепин може да понижи в по-малка или по-голяма степен плазмените нива или дори да неутрализира действието на редица лекарствени продукти. Според клиничните изисквания може да се наложи адаптиране на дозировката на следните лекарствени продукти:**

Аналгетици и противовъзпалителни ЛП: бупренорфин, метадон, парацетамол (продължителното приложение на карбамазепин и парацетамол може да бъде свързано с хепатотоксичност), феназон (антипирин), трамадол.

Антибиотици: доксициклин, рифабутин

Антикоагуланти: перорални антикоагуланти (напр. варфарин, фенпрокумон, дикумарол, аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, аписабан, едоксабан).

Антидепресанти: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклични антидепресанти (в това число: имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин).

Антиеметици: апрепитант

Антиепилептични ЛП: клобазам, клоназепам, етосукцимид, фелбамат, ламотрижин, есликарбазепин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, валпроева киселина, зонисамид. За да се избегне интоксикация с фенитоин и субтерапевтични концентрации на карбамазепин, препоръчва се да се коригира плазмената концентрация на фенитоин до 13 µg/ml, преди да добавите карбамазепин към лечението. Съществуват данни за редки случаи на повишение на плазменото ниво на мефенитонин.

Антимикотици: итраконазол, вориконазол. Избор на алтернативни антиконвулсанти се препоръчва при пациенти, лекувани с вориконазол или итраконазол.

Антихелминтни ЛП: празиквантел, албендазол

Антинеопластични ЛП: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус

Антипсихотици: клозапин, халоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон, арипипразол, палиперидон

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

Анксиолитици: алпразолам, мидазолам

Бронходилататори и анти-астматични ЛП: теофилин

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

Сърдечносъдови ЛП: блокери на калциевите канали (дихидропиридинова група) напр. фелодипин, дигоксин, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин

Кортикостероидни лекарствени продукти: кортикостероиди (напр. преднизолон, дексаметазон)

Лекарствени продукти, използвани при еректилна дисфункция: тадалафил

Имуносупресори: циклосприн, еверолимус, такролимус, сиролимус

Тиреоидни ЛП: левотироксин



Други лекарствени взаимодействия: лекарствени продукти съдържащи естрогени и/или прогестерони.

**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 ТЕГРЕТОЛ 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 от очакваното възстановяване от невромускулната блокада.

Карбамазепин, подобно на другите психоактивни лекарствени продукти може да намали поносимостта към алкохол; препоръчва се пациентите на терапия с ТЕГРЕТОЛ да се въздържат от употреба на алкохол.

Едновременната употреба на карбамазепин и перорални антикоагуланти с пряко действие (ривароксабан, дабигатран, апиксабан и едоксабан) може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на пероралните антикоагуланти с пряко действие, което носи риск от тромбоза. Поради това, ако е необходима едновременна употреба, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци и симптоми на тромбоза.

**Повлияване на серологични изследвания**

Карбамазепин може да доведе до фалшиво положителни концентрации на перфеназин при HPLC анализ, поради смущения.

Карбамазепин и карбамазепин 10,11-епоксид може да доведат до фалшиво положителни концентрации на трициклични антидепресанти при имунологичен метод на поляризирана флуоресценция.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

**Бременност**

*Риск, общ за антиепилептичните лекарствени продукти*

Всички жени с детероден потенциал, които са на антиепилептично лечение, и по-специално жени, които планират бременност или са бременни трябва да се консултират с медицински специалист по отношение на потенциалните рискове за плода, произтичащи както от припадъците, така и от антиепилептично лечение.

Трябва да се избягва внезапно прекъсване на лечението с антиепилептични лекарства (АЕП) тъй като това може да доведе до припадъци, които биха могли да имат сериозни последици за жената и плода.



За лечение на епилепсия при бременност, винаги когато е възможно, за предпочитане е да се използва монотерапия, тъй като лечението с няколко АЕЛ може да бъде свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото при монотерапия, в зависимост от съответните АЕЛ.

#### *Рискове, свързани с карбамазепин*

ТЕГРЕТОЛ преминава през плацентата при хора. Експозиция на карбамазепин през плацентата може да увеличи рисковете от вродени малформации и да доведе до други неблагоприятни последици за развитието. При хора експозицията на карбамазепин по време на бременност се свързва с от 2 до 3 пъти по-висока честота на големи малформации в сравнение с общата популация, при която честота е 2-3 %. В поколението на жени, използвали карбамазепин по време на бременност, са съобщавани малформации, като например дефекти на невралната тръба (spina bifida), краниофациални дефекти като цепка на устната/небцето, сърдечносъдови малформации, хипоспадия, хипоплазия на пръстите и други аномалии, свързани с различни системи на организма. Препоръчва се специализирано пренатално наблюдение за тези малформации. При деца, родени от жени с епилепсия, при които карбамазепин е прилаган самостоятелно или в комбинация с други АЕЛ по време на бременност, е съобщено за нарушения в развитието на нервната система. Проучванията, изследващи риска от нарушения в развитието на нервната система при деца с експозиция на карбамазепин по време на бременност, са противоречиви и риск не може да се изключи.

Карбамазепин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако се прецени, че ползите надхвърлят рисковете и след като внимателно са обмислени подходящите алтернативни възможности за лечение. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете от приема на карбамазепин по време на бременност.

Данните показват, че рискът от развитие на малформации при употребата на карбамазепин може да зависи от дозата. Ако след внимателна оценка на рисковете и ползите няма подходяща алтернативна възможност за лечение и лечението с карбамазепин се продължи, трябва да се използва монотерапия с най-ниската ефективна доза карбамазепин, като се препоръчва проследяване на плазмените нива. Плазмената концентрация може да се поддържа в долната част на терапевтичния диапазон от 4 до 12 микрограма/ml, при условие че се поддържа контролът на припадъците.

Ако жената планира да забременее, трябва да се положат всички усилия, тя да премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеването и преди да се прекъсне контрацепцията. Ако жената забременее докато приема карбамазепин, тя трябва да бъде насочена към специалист за преоценка на лечението с карбамазепин и да се обмислят алтернативни възможности за лечение.

#### **Обобщение на риска**

Въз основа на данните в северноамерикански регистър за бременности, броят на големите вродени малформации, определени като структурни аномалии с хирургично, медицинско или козметично значение, диагностицирани в рамките на 12 седмици от раждането, е била 3,0% (95% CI 2,1-4,2%) сред майки, подложени на монотерапия с карбамазепин през първото тримесечие и 1,1% (95% CI 0,35 до 2,5%) при бременните жени неприемали каквито и да са антиепилептични лекарствени продукти (относителен риск 2,7 95% CI 1,1 до 7,0).

#### **Клинични съображения**

Трябва да се вземе в предвид следната информация:

- Бременните жени с епилепсия трябва да се лекуват при особено внимание.
- Ако жена, приемаща ТЕГРЕТОЛ забременее или планира да забременее, или ако по време на бременност се появи необходимост от започване на терапия, трябва внимателно да се преценят очакваните ползи от лекарствения продукт и възможните рискове, особено през първите три месеца от бременността.
- При жени с детероден потенциал, ТЕГРЕТОЛ трябва да се предписва по възможност на монотерапия, поради по-високата честота на вродените малформации при жени с комбинирана антиепилептична терапия, в сравнение с монотерапия. Рискът от



малформации след излагане на карбамазепин, като политерапия може да варира в зависимост от използваните лекарствени продукти и може да бъде по-висок при комбинации, които включват валпроат.

- При доза <400 mg дневно, честотата на малформациите е по-ниска, отколкото при по-високи дози карбамазепин.
- Пациентите трябва да се консултират относно вероятността за повишен риск от малформации и да им се предостави възможността за пренатален скрининг.

### **Мониторинг и превенция**

Известно е, че по време на бременност има дефицит на фолиева киселина.

Съобщава се, че някои антиепилептични лекарства като карбамазепин понижават серумните нива на фолиева киселина. Този дефицит може да допринесе за увеличаване на случаите на вродени дефекти в поколението на лекуваните жени с епилепсия. Препоръчва се допълнителен прием на фолиева киселина преди и по време на бременност.

### **При новородени**

За да се предотвратят нарушения в кръвосъсирването при поколението, препоръчва се също на майката, както и на новороденото, да се дава витамин К1 по време на последните седмици от бременността.

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

### **Данни при животни**

Натрупаните доказателства от различни изпитвания при животни – мишки, плъхове и зайци, показват, че карбамазепин няма, или има незначителен тератогенен потенциал в дози, съответстващи на дозите при хора. Въпреки това, изпитванията при животни са недостатъчни, за да бъде изключен тератогенен ефект на карбамазепин. В репродуктивно изпитване при плъхове, кърменото потомство показва намалено покачване на телесното тегло при дози на майката 192 mg/kg/дневно.

### **Кърмене**

#### **Обобщение на риска**

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 ТЕГРЕТОЛ, може да кърмят, но детето трябва да се мониторира за възможни нежелани реакции (напр. повишена сънливост, алергични кожни реакции). Има няколко съобщения за холестатичен хепатит при новородени, изложени на карбамазепин преди раждането и/или по време на кърмене. Затова кърмени бебета на майки, лекувани с карбамазепин трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани хепатобилиарни ефекти.

### **Жени с детероден потенциал**

Карбамазепин не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, освен ако се прецени, че потенциалните ползи надхвърлят рисковете и след като внимателно са обмислени подходящите алтернативни възможности за лечение. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира риска от потенциално увреждане на плода, ако карбамазепин се приема по време на бременност, и затова колко е важно да се планира всяка бременност. Преди започване на лечение с карбамазепин при жени с детероден потенциал трябва да се прецени дали да се направи тест за бременност.



Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и две седмици след спиране на лечението. Поради ензимна индукция карбамазепин може да доведе до терапевтичен неуспех на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5), затова жените с детероден потенциал трябва да се консултират относно употребата на други ефективни контрацептивни методи. Трябва да се използва най-малко един ефективен метод на контрацепция (напр. вътрематочно устройство) или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. При всеки отделен случай трябва да се оценяват индивидуалните обстоятелства и пациентът да участва в обсъждането при избора на контрацептивния метод.

#### 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 е нарушена при здравословно състояние, повлияно от гърчове и нежелани реакции, като световъртеж, сънливост, атаксия, диплопия, нарушена очна акомодация и замъглено виждане са докладвани при употреба на ТЕГРЕТОЛ, особено в началото на лечението или при адаптиране на дозировката. Поради това пациентите трябва да бъдат с повишено внимание при шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

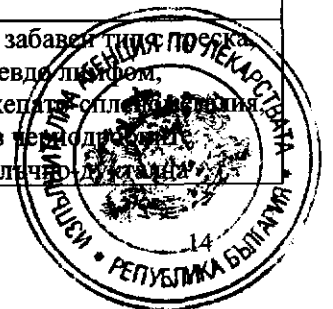
Особено в началото на терапията с ТЕГРЕТОЛ, при много високи начални дозировки или при пациенти в старческа възраст, определени нежелани реакции могат да възникнат много често или често, напр. от страна на ЦНС (световъртеж, главоболие, атаксия, сънливост, уморяемост, диплопия), гастроинтестинални смущения (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 флукуации в плазмените нива. В тези случаи се препоръчва мониториране на плазмените нива.

Нежеланите реакции (Таблица 1) от клиничните изпитвания са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни класове. Във всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени според честотата, като най-честите са на първо място. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като е използвана следната конвенция (CIOMS III): много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

**Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции**

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	левкопения.
Чести:	тромбоцитопения, еозинофилия.
Редки:	левкоцитоза, лимфаденопатия.
Много редки:	агранулоцитоза, апластична анемия, панцитопения, аплазия на червения кръвен ред, анемия, мегалобластна анемия, ретикулоцитоза, хемолитична анемия.
Нарушения на имунната система	
Редки:	мултиорганна свръхчувствителност от забавен тип, обриви, васкулит, лимфаденопатия, псевдо-лишай, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепатит, спленомегалия, отклонения от нормалните стойности в чернодробни функционални тестове и синдром на жлъчно-мускулна



	хипоплазия (деструкция и изчезване на интрахепаталните жлъчни канали) в различни комбинации. Други органи също може да бъдат засегнати (напр. бели дробове, бъбреците, панкреас, миокард, дебело черво.
Много редки:	анафилактична реакция, ангиоедем, хипогамаглобулинемия.
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Чести:	едем, задържане на течности, повишение на теллото, хипонатриемия и понижен плазмен осмоларитет, 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:	галакторея, гинекомастия.
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Редки:	фолатен дефицит, намален апетит.
Много редки:	остра порфирия (остра интермитентна порфирия и порфирии с разнообразна форма), не-остра порфирия (порфирия кутанеа тарда).
<b>Психични нарушения</b>	
Редки:	халюцинации (зрителни или слухови), депресия, агресивно поведение, ажитираност, безпокойство, обърканост.
Много редки:	активиране на психоза.
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести:	атаксия, замаяност, сънливост.
Чести:	диплопия, главоболие.
Нечести:	абнормни неволни движения (напр. тремор, астериксис, дистония, тикове), нистагъм.
Редки:	дискинезия, околомоторни нарушения, нарушения в речта (в т.ч. дизартрия, неясен говор), хореоатетозни нарушения, периферна невропатия, парестезии, пареза.
Много редки:	невролептичен малигнен синдром, асептичен менингит с миоклонус и периферна еозинофилия, дисгеузия.
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести:	нарушения в акомодацията (напр. замъглено виждане).
Много редки:	потъмняване на лещата, конюнктивит.
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Много редки:	слухови нарушения, напр. тинитус, хиперакузис, хипоакузис, промяна в усещането за сила на звука.
<b>Сърдечносъдови нарушения</b>	
Редки:	нарушения в сърдечната проводимост.
Много редки:	аритмия, AV-блок със синкоп, брадикардия, застойна сърдечна недостатъчност, влошаване на коронарна артериална болест.
<b>Съдови нарушения</b>	
Редки:	хипертония или хипотония.
Много редки:	циркулаторен колапс, емболизъм (напр. белодробен емболизъм), тромбофлебит.
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</b>	





Много редки:	пулмонарна свръхчувствителност, характеризираща се напр. с треска, диспнея, пневмонит или пневмония.
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести:	повръщане, гадене.
Чести:	сухота в устата.
Нечести:	диария, запек.
Редки:	коремна болка.
Много редки:	панкреатит, възпаление на езика, стоматит.
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Редки:	хепатит от холестатичен, паренхимен (хепатоцелуларен) или смесен тип, синдром на жлъчно-дуктална хипоплазия, жълтеница.
Много редки:	чернодробна недостатъчност, грануломатозно заболяване на черния дроб.
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести:	уртикария, която може да бъде и тежка, алергичен дерматит.
Нечести:	ексфолиативен дерматит.
Редки:	системен лупус еритематозус, пруритус.
Много редки	синдром на Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза, реакции на фоточувствителност, еритема мултиформе, еритема нодозум, нарушения в пигментацията, пурпура, акне, хиперхидроза, алоpecia, хирзутизъм.
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Редки:	мускулна слабост.
Много редки:	нарушения на костния метаболизъм (понижение на плазмения калций и 25-хидроксихолекалциферола), водещо до остеомаляция/остеопороза, артралгия, миалгия, мускулни спазми.
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много редки:	тубуларен интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, бъбречно нарушение (напр. албинурия, хематурия, олигурия, и повишение на урейния азот в кръвта/азотемия), задръжка на урина, често уриниране.
<b>Нарушения на възпроизводителната система</b>	
Много редки:	сексуална дисфункция/еректилна дисфункция, абнормна сперматогенеза (с намален брой и/или повишена смъртност на сперматозоидите).
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести:	умора.
<b>Изследвания</b>	
Много чести:	повишение на $\gamma$ -GT (гама-глутамилтрансфераза) (поради индукция на чернодробните ензими), обикновено без клинично значение.
Чести:	повишение на алкалната фосфатаза в кръвта.
Нечести:	повишение на трансминазите.



Много редки:	увеличено вътреочно налягане, повишение на нивата на холестерола включително HDL-холестерола и триглицеридите, 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, увеличен пролактин в кръвта.
--------------	---

\* В някои страни от Азия е съобщен и като рядък (вж. също точка 4.4).

**Нежелани лекарствени реакции въз основа на спонтанни съобщения и литературни източници (с неизвестна честота)**

Следните нежелани реакции са съобщени по време на постмаркетинговия период с ТЕГРЕТОЛ от спонтанни съобщения и литературни източници. Тъй като съобщенията са докладвани доброволно от популация с неопределена големина, е невъзможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота, затова те се определят като 'с неизвестна честота'. Нежеланите лекарствени реакции са изброени съгласно MedDRA по системно-органни класове. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Нарушения на метаболизма и храненето**

Хиперамонемия

**Инфекции и инфестации**

Реактивиране на инфекция с човешки херпес вирус 6

**Нарушения на кръвта и лимфната система**

Костно-мозъчна недостатъчност

**Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции**

Припадане (свързано с предизвикани от лечението с ТЕГРЕТОЛ атаксия, световъртеж, сънливост, хипотония, обърканост, седация) (вж. точка 4.4).

**Нарушения на нервната система**

Седация, нарушения на паметта

**Стомашно-чревни нарушения**

Колит

**Нарушения на имунната система**

Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лихеноиден кератозис, онихомадезис

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Фрактури

**Изследвания**

Намаление на костната плътност

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:



## **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: www.bda.bg

### **4.9 Предозиране**

#### **Признаци и симптоми**

Признаците и симптомите, сигнализиращи за предозиране обикновено са от страна на ЦНС, сърдечносъдовата, дихателната система и включват нежелани лекарствени реакции упоменати в точка 4.8.

#### **Централна нервна система**

Потискане на ЦНС, дезориентация, потиснато ниво на съзнание, сънливост, възбуда, халюцинации, кома; замъглено зрение, неясен говор, дизартрия, нистагъм, атаксия, дискинезия, първоначално хиперрефлексия, а на по-късен етап - 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.

#### **Мускуло-скелетна система**

Налице са някои случаи на рабдомиолиза, обвързани с токсичността на карбамазепин.

#### **Бъбречна функция**

Задръжка на урина, олигурия или анурия, задръжка 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 забавена абсорбция, 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**

Препоръчва се хемоперфузия с активен въглен.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептичен, невротропен и психотропен агент, АТС код: N03AF 01.

Дибензазепиново производно.

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на карбамазепин, активното вещество в ТЕГРЕТОЛ 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 деполяризиранни неврони чрез волтаж-зависима блокада на натриевите канали.

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

В клиничните проучвания на монотерапията с ТЕГРЕТОЛ 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.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Като невротропен агент ТЕГРЕТОЛ е клинично ефективен при редица неврологични нарушения, напр. за профилактика на пароксизмални болкови атаки при идиопатична или вторична тригеминална невралгия, в допълнение ТЕГРЕТОЛ 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 ТЕГРЕТОЛ намалява обема на урината и облекчава чувството за жажда.

Като психотропен агент ТЕГРЕТОЛ 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.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Карбамазепин се резорбира почти изцяло, но относително бавно от таблетната форма. След приемане на 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 ТЕГРЕТОЛ.

Равновесни плазмени концентрации на карбамазепин се достигат след около 1-2 седмици, което зависи индивидуално от аутоиндукцията на карбамазепин и хетероиндукцията от страна на другите ензим-индуциращи лекарствени продукти, както и от състоянието преди началото на лечението, дозировката и продължителността на лечението.

Равновесните плазмени 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 отразяват количеството в плазмата, несвързано със серумните 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 глюкуронид, 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. 9-хидроксиметил-10-карбамоилакридан е незначителен метаболит, които се свързва с този път на биотрансформация. 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 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 (аутоиндукция 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 епоксида.

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, около 1%, като фармакологично активен 10,11-епоксиден метаболит.



## **Характеристики при пациенти**

### **Педиатрична популация**

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

### **Пациенти в старческа възраст (на и над 65 години)**

Няма данни за променена фармакокинетика на карбамазепин при пациенти в старческа 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**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на базата на конвенционалните изпитвания за еднократно и многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Въпреки това, проучванията при животни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на карбамазепин.

### **Канцерогенност**

При плъхове, третиран с карбамазепин в продължение на 2 години се наблюдава повишена честота на хепатоцелуларни тумори при женските и доброкачествени тумори на тестисите при мъжките. Въпреки това, няма доказателства, че тези наблюдения са от значение за терапевтичната употреба на карбамазепин при хора.

### **Генотоксичност**

В различни изследвания за мутагенност при бактерии и бозайници не е установено карбамазепин да е генотоксичен.

### **Репродуктивна токсичност**

За репродуктивна токсичност вж. точка 4.6.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Силициев диоксид, колоиден безводен;  
целулоза, микрокристална;  
магнезиев стеарат;  
кармелоза натрий, частично заместена.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/PVC/PE/PVDC блистер.  
Опаковки, съдържащи 50 таблетки.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9900372

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

Дата на първо разрешаване: 31 март 1967 г.  
Дата на последно подновяване: 20 ноември 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

