

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Финлепсин 200 mg таблетки  
Finlepsin 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

Таблетки  
Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Епилепсии: парциални пристъпи с комплексна симптоматика (психомоторни пристъпи); парциални пристъпи с елементарна симптоматика (прости фокални пристъпи); генерализирани тонично-клонични припадъци (гранд мал); вторично генерализирани тонично-клонични припадъци, генерализирани тонично-клонични припадъци по време на сън; смесени форми на епилепсия.
- Предотвратяване на пристъпи при алкохолна абстиненция в стационарни условия
- Тригеминална невралгия
- Идиопатична глософарингеална невралгия
- Болкови състояния при диабетна невропатия
- Неепилептични пристъпи при мултиплен склероза като например тригеминална невралгия, тонични спазми, пароксизмална дизартрия и атаксия, пароксизмална парестезия и болкови пристъпи.
- Остра мания и поддържащо лечение при биполарни афективни разстройства за превенция или редукция на рецидивите.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението започва постепенно с ниска начална доза, като според вида и тежестта на заболяването се определя индивидуално, след това дозата се повишава бавно до поддържаща терапевтична доза.

Оптималната доза, особено при комбинирана терапия се определяне след изследване на плазменото ниво. В практиката е установено, че терапевтичното плазмено ниво на карбамазепин е в рамките 4-12  $\mu\text{g/ml}$  (20-50  $\mu\text{mol/l}$ ).

Лечението с карбамазепин се започва с доза от 400 до 1 200 mg дневно, разделени на 3-4 отделни приема.

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 2011/1164

Разрешение № ..... 20561 / ..... 28. 12. 2012

Одобрение № ..... / .....



Не трябва да се надвишава обща дневна доза от 1 200 mg. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 1 600 mg, тъй като при високи дози се увеличава вероятността от проява на нежелани реакции.

В отделни случаи необходимата доза може значително да се различава от посочената начална и поддържаща доза (напр. поради ускоряване на метаболизма чрез автоиндукция на чернодробните ензими или поради лекарствени взаимодействия при комбинирано лечение).

При преминаване към лечение с карбамазепин, дозата на антиконвулсанта, чийто прием се прекратява, трябва да се намали постепенно. Ако е възможно, лечението с карбамазепин трябва да се провежда като монотерапия и задължително да се контролира от лекар специалист.

При липса на специално назначение важат следните препоръки за дозиране.

#### *Антиконвулсивна терапия*

Обикновено при възрастни началната доза от 200-400 mg (1-2 таблетки) дневно трябва се повишава бавно до поддържаща доза от 800-1 200 mg. Поддържащата доза при деца дневно възлиза средно на 10-20 mg/kg телесно тегло.

Препоръчва се следната схема за дозиране:

Пациенти разпределени по възраст	Начална дневна доза	Поддържаща дневна доза
Възрастни	1 x 200 mg	3 x 200-400 mg
Деца*	вижте указанията	
От 1 до 5 години	1-2 x 100 mg	1-2 x 200 mg
От 6 до 10 години	2 x 100 mg	3 x 200 mg
От 11 до 15 години	2-3 x 100 mg	3-5 x 200 mg

\*Указание: При деца на възраст под 4 години се започва с дневна доза 20-60 mg ( $\approx 5$  mg/kg). До достигане на оптималната доза, дневната доза може да се увеличава на всеки два дни с 20-60 mg. При деца на възраст над 4 години може да се започне с дневна доза от 100 mg. До достигане на оптималната доза, дневната доза може да се повишава на всеки два дни със 100 mg. Не трябва обаче да се надвишава по-горе указаното дозиране до 10-20 mg/kg.

#### *Предпазване от пристъпи по време на стационарно лечение на алкохолизъм*

Средната дневна доза е 600 mg, разделена на 3 отделни приема. При тежки случаи в първите дни дозата може да се увеличи до 1 200 mg (3 пъти дневно по 2 таблетки).

Не се препоръчва комбиниране на карбамазепин със седативно-хипнотични лекарствени продукти при делириум тременс. При нужда обаче в съответствие с клиничните изисквания, карбамазепин може да се комбинира с други субстанции използвани при лечение на алкохолизъм.

Трябва да се извършва редовен контрол на плазмените нива.

Поради нежеланите реакции, засягащи централната и вегетативната нервни системи (виж описаните при "Нежелани лекарствени реакции" състояния на отнемане) се препоръчва стриктен клиничен мониторинг.

#### *Тригеминална невралгия, идиопатична глософарингеална невралгия*

Началната доза е 200-400 mg дневно разпределена в 1-2 отделни приема и се повишава до спиране на болките средно до 400-800 mg, разпределен в 2-4 отделни приема. Впоследствие при част от пациентите е възможно дозата да се редуцира до една по-ниска, но все още елиминираща болковите пристъпи поддържаща доза от 400 mg дневно, разпределена в 2-4 отделни приема.



При по-възрастни и чувствителни пациенти е достатъчна начална доза от 200 mg дневно (2 пъти по 1/2 таблетка).

*Болкови състояния при диабетна невропатия:*

Средната дневна доза е 600 mg, разпределена в 3 отделни приема. По изключение може да се приемат 1 200 mg разпределени в 3 отделни приема.

*Неепилептични пристъпи при мултиплена склероза*

Средната дневна доза е 400-800 mg (2-4 пъти по 1 таблетка).

*Указание:* При пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания, със заболявания на черния дроб и бъбреците, както и при по-възрастни пациенти е показана по-ниска дозировка.

Таблетките са с делителна черта и може да се приемат по време на или след хранене с достатъчно количество течност (напр. 1 чаша вода).

В някои случаи разделянето на дневната доза на 4-5 отделни приема се оказва изключително ефективно.

Продължителността на употреба се съобразява според вида на заболяването и индивидуалната реакция на пациента. Пациентът не трябва да прекъсва лечението самоволно без лекарско разрешение.

Антиепилептичната терапия е продължителна терапия. За определяне на дозата, продължителността и прекратяването на лечението с карбамазепин за всеки конкретен случай може да решава само лекар специалист. Намаляване на дозата или спиране на медикаментозното лечение трябва да се предприеме най-рано след две-, тригодишно отсъствие на пристъпи.

Спиране на медикаментозното лечение трябва да става с постепенно намаляване на дозата в рамките на 1-2 години. При деца за корекция на дозата трябва да се има предвид увеличаването на телесното тегло. Не трябва да се допуска влошаване на ЕЕГ-показателите.

При лечение на невралгии е доказано, че терапията трябва да се провежда в продължение на няколко седмици с поддържаща доза, премахваща напълно болката. При внимателно намаляване на дозата трябва да се наблюдава дали междуременно няма да се стигне до внезапно възстановяване на същите симптоми. При възстановяване на болковите атаки пациентите трябва да се върнат към първоначалната поддържаща доза.

За продължителността на лечение на болкови състояния при диабетна невропатия и на неепилептични пристъпи при мултиплена склероза важи същото, както при невралгиите.

При лечение на *алкохолизъм* приемът на карбамазепин трябва да се прекрати с постепенно намаляване на дозата в рамките на 7-10 дни.

*Остра мания и профилактика на биполарни афективни разстройства*

Дозов диапазон: около 400-1 600 mg дневно, обичайната доза е 400-600 mg дневно разпределена в 2-3 отделни приема. При лечение на остра мания, дозата трябва да се увеличи по-бързо, докато при профилактика на биполарни разстройства се препоръчват по-малки увеличения на дозата, за да се осигури оптимална поносимост.

#### **Специални популации**

При пациенти със сърдечно-съдово заболяване, значително увреждане на чернодробната или бъбречна функция или пациенти в старческа възраст може да е достатъчна по-ниска доза.

#### **Педиатрична популация**

Максималната дневна доза за деца под 3-годишна възраст е 200 mg.

Преди вземане на решение за започване на лечение с този продукт, пациенти с произход от Китай и Тайланд трябва да бъдат скринирани за HLA-B\*1502, тъй като този алел предопределя риск от



тежък, свързан с карбамазепин синдром на Стивънс-Джонсън (вж. информацията от генетичните изследвания и кожните реакции в точка 4.4).

### 4.3 Противопоказания

Карбамазепин не трябва да се приема при:

- Установена свръхчувствителност към карбамазепин или структурно подобни продукти (трициклични антидепресанти) или към някоя от другите съставки на лекарствения Продукт
- Атриовентрикуларен блок
- Анамнеза за увреждания на костния мозък
- Анамнеза за чернодробна порфирия (напр. остра интермитентна порфирия, *porphyria variegata* и *porphyria cutanea tarda*)
- Карбамазепин не трябва да се приема едновременно с литий (вижте т.4.5 “Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия”).
- Карбамазепин не трябва да се приема в комбинация с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори); преди приложение на карбамазепин, приложението на MAO инхибитори трябва да се прекрати за период от най-малко две седмици или по-дълго ако клиничната ситуация го позволява.

Карбамазепин може да предизвика или да влоши вече съществуващи абсанси и миоклонични пристъпи. Поради това той не трябва да се прилага при пациенти, които имат оплаквания от тези пристъпни форми.

**Забележка:** При деца под 6 години карбамазепин може да се прилага само след строга преценка на съотношението полза/риск.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Карбамазепин трябва да се приема само след строга преценка на съотношението полза/риск и с особено внимание при следните обстоятелства:

- пациенти с налични или анамнестични данни за хематологични заболявания (промени в кръвните показатели), хематологични промени при други лекарства.
- нарушения в натриевата обмяна
- пациенти с увреждания на функцията на сърцето, черния дроб и бъбреците (вж. т. 4.2 и 4.8)
- пациенти, страдащи от миотонична дистрофия, тъй като тя често е съпътствана от сърдечни нарушения при тази група пациенти.
- по време на бременност

Употребата на карбамазепин е придружавана от агранулоцитоза и апластична анемия; все пак поради много ниската честота на тези състояния е трудно да се определи реалният риск за карбамазепин. Общият риск за популацията, която не е получавала карбамазепин е бил изчислен на 4,7 души на милион за година за агранулоцитоза и 2,0 души на милион за година за апластична анемия.

Рядко до често при употребата на карбамазепин се наблюдава намаление на броя на тромбоцитите или левкоцитите. Независимо от това, преди началото на терапията и периодично след това трябва да се провежда изследване на пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцитите и ако е възможно на ретикулоцитите.



Ако броят на левкоцитите или тромбоцитите е трайно нисък или се понижава в хода на лечението, пациентът и пълната кръвна картина трябва да бъдат внимателно контролирани (вж. точка 4.8). Все пак, лечението с карбамазепин трябва да бъде прекратено, ако пациентът развие тежка левкопения прогресираща или съпътствана от клинични прояви като треска или възпалено гърло. Освен това приложението на карбамазепин трябва да бъде прекратено при появата на каквото и да е доказателство за значима миелосупресия.

#### *Инструкция за провеждане на лабораторни тестове*

1. Кратковременни контроли (в рамките на 1 седмица) се изискват при:

- температура, инфекция
- кожен обрив
- умора
- зачервено гърло, язви в устата
- бързо образуване на петехии
- повишаване на трансминазите
- намаляване на левкоцитите под  $3 \cdot 10^9 / l$  или на гранулоцитите под  $1,5 \cdot 10^9 / l$
- намаляване на тромбоцитите под  $125 \cdot 10^9 / l$
- намаляване на ретикулоцитите под  $0,3\% = 20 \cdot 10^9$
- увеличаване на серумното желязо над  $150 \mu g\%$ .

2. Спиране приема на карбамазепин се налага в случаите на:

- кръвоизливи от петехии или пурпура
- намаляване на еритроцитите под  $4 \cdot 10^{12} / l$
- намаляване на хематокрита под 32%
- намаляване на хемоглобина под 110 g/l
- намаляване на левкоцитите под  $2 \cdot 10^9 / l$  и на гранулоцитите респ. под  $1 \cdot 10^9 / l$  и на тромбоцитите респ. под  $80 \cdot 10^9 / l$

Пациентите и техните роднини трябва да бъдат предупредени за ранни токсични прояви и симптоми, които са показателни за потенциален хематологичен проблем, както и симптоми на кожни или чернодробни реакции. При поява на реакции като фебрилитет, възпалено гърло, обрив, язви в устата, лесно поява на синини, петехии или хеморагична пурпура, пациентът трябва незабавно да се консултира с лекуващия го лекар.

#### *Кожни реакции*

По време на лечение с карбамазепин са съобщени сериозни и понякога фатални кожни реакции, включващи токсична епидермална некролиза (ТЕН) и синдром на Стивънс-Джонсън. Тези реакции се появяват при 1-6 на 100 000 нови потребители в страни, в които населението е предимно от бялата раса, но е изчислено, че рискът за някои азиатски страни е приблизително 10 пъти по-висок. Увеличават се доказателствата за ролята на различните HLA алели в предразположените пациенти за имуномедирирани нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.2).

На пациентите трябва да бъде препоръчано да наблюдават за поява на признаци и симптоми на кожни реакции. Най-високият риск за развитие на SJS или TEN е през първите няколко месеца от лечението. При наличие на признаци или симптоми на SJS или TEN (като прогресиращ кожен обрив често с мехури или лигавични лезии), лечението с карбамазепин трябва да бъде прекратено. Пациентите с тежки кожни реакции може да се нуждаят от хоспитализация, тъй като тези състояния може да са животозастрашаващи и дори фатални. Най-добри резултати от лечението на SJS или TEN са получени при ранна диагноза и незабавно спиране на всички лекарства,suspektni



като причинители. Ранното спиране на терапията се свързва с по-добра прогноза. Ако пациентът развие SJS или TEN при употребата на карбамазепин, лечението с карбамазепин не трябва да се продължава (подновява) при никакви обстоятелства.

*HLA-B\*1502 алел при лица от Китай, Тайланд и други азиатски популации*

HLA-B\*1502 при лица с произход от Китай и Тайланд е показал връзка с риска от развитие на тежки кожни реакции, известни като синдром на Стивънс-Джонсън, по време на лечението с карбамазепин. Честотата на HLA-B\*1502 носителите е около 10% в популациите в Китай и Тайланд. Когато е възможно тези пациенти трябва да се скринират за този алел преди започване на лечение с карбамазепин (вж. точка 4.2). Ако тези изследвания са положителни, карбамазепин не бива да се приема, освен в случаите когато липсва друга терапевтична възможност. Изследвани пациенти, които са показали отрицателни тестове за HLA-B\*1502, имат нисък риск за синдром на Стивънс-Джонсън, въпреки че реакциите може да се появят макар и много рядко.

Съществуват данни, които предполагат повишен риск от сериозни, свързани с карбамазепин TEN/SJS в други популации от Азия. Поради превалиране на този алел в други азиатски популации (напр. повече от 15% във Филипините и Малайзия), може да се обмисли генетично изследване на рисковите популации за наличие на HLA-B\*1502.

Честотата на HLA-B\*1502 алела е незначителна в Европа, Африка, Испания и Апония и Корея (<1%).

*HLA-B\*3101 алел – европейско поколение и Японска популации*

Съществуват данни, които предполагат че HLA-B\*3101 е асоцииран с повишен риск от поява на свързани с карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включващи SJS, TEN, лекарствен обрив с еозинофилия (Drug rash with eosinophilia (DRESS)) или по-малко тежка остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив (вж. точка 4.8) при хора от европейско поколение и японци.

Честотата на HLA-B\*3101 алела варира широко между отделните етнически популации. HLA-B\*3101 алела има честота от 2 до 5% в европейската популация и около 10% в японската популация.

Наличието на HLA-B\*3101 алела може да повиши риска от свързани с карбамазепин кожни реакции (предимно не много тежки) с 5,0% в общата популация до 26,0% сред индивиди с европейски произход, докато неговото отсъствие може да намали риска от 5,0% на 3,8%.

Данните, които подкрепят препоръката за HLA-B\*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин са недостатъчни.

При пациенти от европейско поколение или японски произход е известно че при наличие на HLA-B\*3101 алела, употребата на карбамазепин може да се обсъди относно нова дали ползата надвишава риска.

Леките кожни реакции, напр. изолиран макулозен или макулопапулозен екзантем са най-често преходни и не са опасни, те обикновено изчезват в рамките на няколко дни или седмици, или в хода на продължаващото лечение, или след понижаване на дозата; все пак пациентите трябва да бъдат под непосредствено наблюдение, като влошаване на обрива или поява на съпътстващи симптоми са индикация за незабавно спиране употребата на карбамазепин.



Карбамазепин може да отключи реакции на свръхчувствителност, включително мултиорганна свръхчувствителност, която да засегне кожата, черния дроб, хемопоезата и лимфната система или други органи поотделно, или едновременно в контекста на системна реакция (вж. точка 4.8).

Пациентите, които получат реакции на свръхчувствителност към карбамазепин, трябва да бъдат информирани, че приблизително 25 до 30% от тези пациенти може да получат реакция на свръхчувствителност към окскарбазепин.

Възможно е да се проявят реакции на кръстосана реактивност между карбамазепин и фенитоин.

Като цяло при съмнение за развитие на признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност, приложението на карбамазепин трябва да бъде прекратено веднага.

Трябва да се обърне внимание на пациентите, че при симптоми на чернодробно увреждане като вялост, загуба на апетит, гадене, пожълтяване на кожата, уголемяване на черния дроб, трябва незабавно да се потърси лекарска помощ.

По време на лечението с карбамазепин, пациентите трябва да избягват прекомерно излагане на слънчева светлина, поради опасност от възникване на фоточувствителност.

Карбамазепин трябва да се използва предпазливо при пациенти със смесени припадъци, които включват абсанси, типични или атипични. Във всички тези състояния карбамазепин може да влоши гърчовата симптоматика. При влошаване на състоянието, употребата на карбамазепин трябва да бъде прекратена.

При преминаване от форма за перорално приложение към супозитории е възможно повишаване честота на гърчовете.

Преди започване на лечението и периодично в хода на терапията трябва да се извършва изследване на чернодробните показатели, особено при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване и такива в старческа възраст. При влошаване на чернодробната функция или остро чернодробно заболяване, употребата на карбамазепин трябва да бъде незабавно прекратена.

Препоръчва се определянето нивото на урея в кръвта първоначално и след това периодично изследване на урината.

Карбамазепин е показал лека антихолинергична активност; пациенти с повишено вътреочно налягане трябва да бъдат предупредени относно възможна опасност.

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

Трябва да се има предвид вероятността от активиране на латентна психоза, а при пациенти в старческа възраст – състояние на обърканост или агитация.



Вследствие на чернодробна ензимна индукция, карбамазепин може да доведе до непълен терапевтичен ефект на естроген и/или прогестаген-съдържащи лекарствени продукти. Това може да е причина за неефективна контрацепция, рецидив на симптомите или пробивно кървене или зацапване.

Пациентите, които приемат карбамазепин и се нуждаят от перорална контрацепция, трябва да използват продукти, съдържащи по-малко от 50 микрограма естроген или да потърсят алтернативни нехормонални методи за контрацепция.

Въпреки че корелацията между дозировка и плазмените нива на карбамазепин и между плазмените нива и клинична ефикасност или поносимост са твърде недостатъчни, мониторирането на плазмените нива може да е от полза при следните ситуации: драматично повишаване честотата на гърчовете/верификация на компаянса на пациента; по време на бременност; при лечение на деца или юноши; при съмнение за нарушения на абсорбцията; при съмнение за токсичност когато се използва повече от едно лекарство (вж. точка 4.5).

Внезапното спиране на употребата на кармазепин може да повиши честотата на припадъците. Ако лечението с карбамазепин трябва да бъде спряно рязко, преминаването към друг лекарствен продукт трябва да се извърши при наличие на подходящо лекарство (като диазепам прилаган интравенозно, ректално или фенитоин интравенозно).

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

Употребата на MAO-инхибитори трябва да се прекрати най-късно 2 седмици преди началото на лечението с карбамазепин.

**Повлияване на плазмените концентрации на други лекарствени продукти от карбамазепин**  
Цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) е основният ензим, който катализира образуването на карбамазепин 10, 11-епоксид. Едновременно приложение на инхибитори на CYP 3A4 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации, което би могло да индуцира нежелани реакции. Едновременно приложение на индуктори на CYP 3A4 може да повиши скоростта на метаболизма на карбамазепин, като по този начин да доведе до потенциално понижение на серумните нива на карбамазепин и евентуално на терапевтичния му ефект.

Подобно на това, спиране употребата на индуктор на CYP3A4 може да понижи скоростта на метаболизъм на карбамазепин, което е причина за повишаване на плазмените нива на карбамазепин.

Карбамазепин е мощен индуктор на CYP3A4 и други фаза I и II ензимни системи в черния дроб, поради което е възможно да понижи плазмените концентрации на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти, предимно на такива, които се метаболизират от CYP3A4 чрез индукция на метаболизма им.

**Повишаване на плазмената концентрация на карбамазепин от други лекарствени продукти**  
Тъй като повишените плазмени нива на карбамазепин може да доведат до нежелани лекарствени реакции (като замаяност, сънливост, атаксия, диплопия), дозировката на карбамазепин трябва да се адаптира в зависимост от плазмените нива, ако се използва едновременно с вещества, които са описани по-долу:

Аналгетици, противовъзпалителни средства: декстпропоксифен, ибупрофен





Андрогени: даназол

Антибиотици: макролидни антибиотици (напр. еритромицин, тролеандромицин, йозамицин, кларитромицин)

Антидепресанти: вероятно дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, виллоксазин

Антиепилептици: стирипентол, вигабатрин

Антимунгални: азоли (напр. итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол)

Антихистамини: лоратадин, терфенадин

Антипсихотици: оланзапин

Антитуберкулозни: изониазид

Антивирусни: протеазни инхибитори за лечение на HIV (напр. ритонавир)

Карбоанхидразни инхибитори: ацетазоламид

Сърдечно-съдови лекарствени продукти: дилтиазем, верапамил

Лекарства за стомашно-чревни проблеми: вероятно циметидин, омепразол

Миорелаксанти: оксibuтирин, дантролен

Инхибитори на тромбоцитната агрегация: тиклопидин

Други взаимодействия: сок от грейпфрут, никотинамид (при възрастни, само във високи дози).

#### **Повишаване на плазмената концентрация на активния метаболит на карбамазепин-10,11-епоксид от други лекарствени продукти**

Тъй като повишените плазмени нива на карбамазепин може да доведат до нежелани реакции (като замаяност, сънливост, атаксия, диплопия), дозата на карбамазепин трябва да се адаптира в зависимост от плазмените нива, ако се използва едновременно с вещества, които са описани по-долу:

Локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, валпроева киселина, валноктамид и валпромид.

#### **Намаляване на плазмената концентрация на карбамазепин от други лекарствени продукти**

Дозата на карбамазепин трябва да се адаптира при едновременна употреба с вещества, които са описани по-долу:

Антиепилептици: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитон, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон и въпреки че данните са отчасти противоречиви, възможно е също и с клоназепам

Антинеопластични: цисплатин, доксорубицин

Антитуберкулозни: рифампицин

Бронходилататори и други антиастматични лекарства: теофилин, аминофилин

Лекарства за кожно приложение: изотретиноин

Други: растителни продукти съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

#### **Влияние на карбамазепин върху плазмените нива на други едновременно приемани лекарствени продукти**

Карбамазепин може да намали плазмените нива, да намали и дори потисне действието на определени лекарствени продукти. Дозата на следните лекарствени продукти трябва да се адаптира към клиничните изисквания:

Аналгетици, противовъзпалителни лекарства: метадон, парацетамол, феназон (антипирин), трамадол

Антибиотици: доксициклин

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



Антидепресанти: бупропион, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклични антидепресанти (напр. имипрамин, амитриптилин, нертриптилин, кломипрамин)

Употребата на карбамазепин не се препоръчва в комбинация с инхибитори на моноамино оксидазата (MAO-инхибитори); преди приложение на карбамазепин, употребата на MAO-инхибитори трябва да бъде прекратена за период от най-малко две седмици или повече, ако клиничната ситуация го позволява (вж. точка 4.3).

Антиепилептици: клобазам, клоназепам, етосуксимид, фелбамат, ламотригин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, валпроева киселина, зонистамид.

Има съобщения, че плазмените нива на фенитоин са се повишили или понижали от карбамазепин, но съобщенията за повишаване на плазмените нива на мефенитоин са редки.

Противогъбични: итраконазол

Антихелминтни: празиквантел

Антинеопластични: иматиниб

Антипсихотици: клозапин, халоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон

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

Анксиолитици: алпразолам, мидазолам

Бронходилататори или антиастматици: теофилин

Контрацептиви: продукти, съдържащи естрогени и/или прогестагени (да се обсъдят алтернативни методи за контрацепция)

Сърдечно-съдови лекарства: блокери на калциевите канали (от дихидропиридиновата група), напр. фелодипин, дигоксин

Кортикостероиди: преднизолон, дексаметазон

Имуносупресори: циклоспорин, еверолимус

Тироидни агенти: левотироксин

#### **Комбинации, които трябва да прилагат със специално внимание**

Съобщава се, че едновременната употреба на карбамазепин и леветирацетам може да увеличи карбамазепин-индуцираната токсичност.

Едновременната употреба на карбамазепин и изониазид може да повиши хепатотоксичността на изониазид.

Едновременен прием на карбамазепин и литий и може да се усили невротоксичното действие и на двете субстанции. Затова е необходим строг контрол на нивото в кръвта и на двете лекарствени средства. Трябва да се внимава за следните симптоми за невротоксични нежелани лекарствени реакции: нестабилност в походката, атаксия, хоризонтален нистагъм, оживени сухожилни и надкостни рефлексии, мускулни фасцикулации.

Едновременен прием на карбамазепин и невролептици или метоклопрамид може да благоприятства проявата на неврологични нежелани лекарствени реакции.

Едновременен прием на карбамазепин с някои диуретици (хидрохлортиазид и фуросемид) може да доведе до симптоматична хипонатриемия.

Карбамазепин може да намали ефективността на недеполяриращи мускулни релаксанти (напр. панкурониум), което може да доведе до по-бързо преодоляване на невромускулния блок. Пациенти, които се лекуват с миорелаксанти, трябва да бъдат поставени под строг лекарски контрол и при необходимост да се повиши съответно дозата.



Както и другите психоактивни вещества, карбамазепин може да намали поносимостта на пациентите към алкохола. Затова по време на лечение пациентите трябва да се въздържат от употреба на алкохол.

Карбамазепин може да повиши активността на определени чернодробни ензими и с това да намали плазменото ниво на другите лекарства. Поради това действието на някои други едновременно приемани лекарствени продукти, които се разграждат по същия начин както карбамазепин, може да се отслаби или дори да се усили.

При прием на противозачатъчна таблетка може вследствие на отслабване действието на хормоналните контрацептиви внезапно да се появят междинни кръвотечения. В такива случаи се препоръчва да се прилагат някои алтернативни нехормонални контрацептивни методи.

Карбамазепин може да намали или увеличи плазмената концентрация на фенитоин, което в изключителни случаи може да предизвика състояние на обърканост, достигащо понякога до кома.

Карбамазепин може да понижи плазмените нива на бупропион и да повиши това на неговият метаболит хидроксибупропион, което намалява клиничната ефикасност и сигурност на бупропион. Карбамазепин може да понижи плазмените нива на тразодон, но засилва антидепресивният му ефект.

Възможно е карбамазепин да увеличи скоростта на метаболизирането на зотепин.

От друга страна плазменото ниво на фармакологично активния метаболит карбамазепин-10,11-епоксид може да се повиши от валпроева киселина и от примидон.

При едновременен прием с фелбамат може плазменото ниво на карбамазепин да бъде понижено и плазменото ниво на карбамазепин-10,11-епоксид да бъде повишено. Едновременен прием може да доведе и до понижаване нивата на фелбамат.

Поради вероятността от взаимно повлияване, особено при временен прием на повече антиконвулсанти се препоръчва да се контролира плазменото ниво на карбамазепин и съответно да се промени дозировката.

При едновременен прием на изотретиноин (лекарствен продукт за лечение на акне) и карбамазепин, трябва да се контролира плазменото ниво на карбамазепин, тъй като има съобщения за неочаквани промени в бионаличността на карбамазепин и неговите метаболити.

Карбамазепин вероятно засилва елиминирането на хормоните на щитовидната жлеза, което повишава нуждата от тях при пациенти с понижена функция на жлезата. Затова при тези пациенти трябва да се провежда заместителна терапия, а в началото и края на лечението с карбамазепин да се определят хормоните на щитовидната жлеза и съответно да се предприеме корекция на дозата на съответните хормонални продукти.

Едновременният прием на антидепресанти от типа на инхибиторите на метаболизма на серотонина (напр. флуоксетин) може да доведе до токсичен серотонинов синдром.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**



Карбамазепин може да се предписва по време на бременност и кърмене само след строга преценка на съотношението полза/риск.

При приложение на карбамазепин при животни са получени доказателства за ембрионална смърт, забавяне на растежа и дефекти (вж. точка 5.3).

Известно е, че поколението на майки с нелекувана епилепсия е предразположено към нарушения в развитието, включително малформации. Получени са съобщения относно вероятността карбамазепин, както и всички основни антиепилептични лекарства да повиши риска, макар че липсват категорични доказателства от контролирани проучвания с монотерапия с карбамазепин. Все пак, във връзка с приложението на карбамазепин има получени съобщения за нарушения на развитието и малформации, включващи *spina bifida*, както и други вродени аномалии като краниофациални дефекти, сърдечно-съдови малформации, хипоспадия и аномалии ангажиращи различни системи на организма.

Да се имат предвид следните съображения:

- Бременните жени с епилепсия трябва да бъдат лекувани с повишена предпазливост
- При възникване на бременност при жена, която е на лечение с карбамазепин или ако по време на бременност се появи проблем налагащ лечение с карбамазепин, потенциалните ефекти на лечението трябва да бъдат внимателно преценени спрямо възможните рискове, особено през първите три месеца от бременността.
- При жени с детероден потенциал карбамазепин трябва когато това е възможно да се изписва като монотерапия, тъй като честотата на вродените аномалии в поколението на жени лекувани с комбинация от антиепилептици е по-висок отколкото при такива, които са получавали отделните лекарства като монотерапия.
- Препоръчва се прилагане на минималните ефективни дози и мониториране на плазмените нива.
- Пациентите трябва да бъдат съветвани относно възможността от повишен риск от малформации и да им бъде предоставена възможност за антенатален скрининг.
- Ефективната антиепилептична терапия не трябва да бъде прекъсвана по време на бременност, тъй като влошаването на заболяването е пагубно за майката и фетусите.

На жени във фертилна възраст, преди започване на лечение трябва добре да се обясни необходимостта от планиране на бременността и от стриктен контрол по време на бременността.

В случай на съществуваща или настъпила бременност, особено между 20-ия и 40-ия ден, трябва да се използват възможно най-ниски дози за контролиране на пристъпите.

Тъй като при много високи плазмени концентрации не е изключен рискът от вродени малформации, дневната доза трябва да се разпредели на повече отделни приеми през целия ден.

По време на бременността се препоръчва постоянен контрол на плазменото ниво и поддържането му в ниски терапевтични граници (3 до 7  $\mu\text{g/ml}$  или 18-30  $\mu\text{mol/l}$ ).

Комбинацията с други антиконвулсанти по време на бременност по възможност трябва да се избягва, тъй като рискът от малформация се увеличава.

#### *Мониторинг и превенция*

Дефицитът на фолиева киселина вследствие на ензимна индукция причинена от карбамазепин, може да има роля в появата на фетални аномалии. Поради това прием на фолиева киселина преди и по време на бременността може да има благоприятен ефект.

Поради ензиминдуциращите свойства на карбамазепин се препоръчва прием на фолиева киселина преди и по време на бременността.



За да се избегнат проблеми с кръвосъсирването в последните седмици на бременността, респективно след раждането, при новороденото се препоръчва профилактичен прием на витамин К<sub>1</sub>.

#### *При новородени*

Има няколко съобщени случая на конвулсии и/или дихателна недостатъчност при новородени, както и случаи на повръщане, диария и/или намаляване на храненето във връзка с употребата на карбамазепин и други антиепилептици. Тези реакции може да са сигнал за синдром на отнемане при новороденото.

#### **Кърмене**

Карбамазепин и физиологично активните му метаболити преминават в майчиното мляко (около 25-60% от плазмените концентрации). Ползите от кърменето трябва да бъдат преценени спрямо риска от далечни нежелани реакции при кърмачето. Майките, които приемат карбамазепин могат да кърмят бебето при условие, че детето бъде наблюдавано за възможни нежелани реакции (напр. прекомерна сънливост, алергични кожни реакции).

Кърменето трябва да се спре само в случай че се установи ненормално повишаване на телесното тегло или седиране при кърмачето.

#### **Фертилитет**

Има получени редки съобщения за увреден фертилитет при мъже и/или абнормна сперматогенеза.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Карбамазепин има значителен ефект върху реакциите на пациента, особено в началото на лечението. Реактивността на пациента може да е нарушена още повече когато се използват високи дози или комбинация от карбамазепин с други лекарства, които повлияват нервната система или алкохолни напитки. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалната опасност при шофиране и/или работа с машини.

С появата на нежелани лекарствени реакции свързани с централната нервна система като напр. световъртеж, замаяност, умора, в началото на лечението при високи дози и/или в комбинация с други лекарства повлияващи централната нервна система, карбамазепин може дори при съобразена с предписанията употреба до такава степен да промени реактивоспособността, независимо от повлияването на основното заболяване, че да наруши способността за активно участие в уличното движение или за обслужване на машини или за работа без сигурна опора. Това важи в особена степен при едновременен прием с алкохол.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следната конвенция е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

Нежелани реакции възникват много по-рядко, ако карбамазепин се употребява самостоятелно (като монотерапия), отколкото когато се комбинира с други антиепилептици (комбинирана терапия).



Много от нежеланите реакции са дозозависими, особено в началото на лечението. Те изчезват спонтанно след 8-14 дни или след временно намаляване на дозата.

Поради това лечението с карбамазепин трябва започне с ниски начални дози, които да се увеличават постепенно до достигане на оптималната доза.

Нежелани лекарствени реакции групирани по системо-органни класове:

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Много чести: Левкопения

Чести: Тромбоцитопения, еозинофилия,

Редки: Левкоцитоза, лимфаденопатия, дефицит на фолиевата киселина

Много редки: агранулоцитоза, апластична анемия, панцитопения, аплазия на еритроцитната популация, мегалобластна анемия, остра интермитентна пофирия, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda, ретикулоцитоза и вероятно хемолитична анемия.

По литературни данни от тях най-често се среща доброкачествената левкопения, в около 10% от случаите преходна, в 2% продължителна. Обикновено тя се появява в първите 4 месеца от началото на лечението.

В много редки случаи се съобщава за сравнително животозастрашаващи увреждания на кръвните клетки като агранулоцитоза, апластична анемия, заедно с други форми на анемия (хемолитична, мегалобластна), ретикулоцитоза, лимфаденопатия и спленомегалия.

*Нарушения на имунната система:*

Редки: Късна мултиорганна свръхчувствителност с треска, кожни обриви, васкулит, лимфаденопатия, нарушения на мимкриращ лимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, сехато-спленомегалия и променени чернодробни функционални показатели, наблюдавани в различни комбинации. Може да бъдат засегнати и други органи (напр. черен дроб, бели дробове, бъбреци, панкреас, миокард, дебело черво)

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

*Нарушение на ендокринната система*

Чести: Оток, задържане на течности, повишаване на телесното тегло, хипонатриемия и понижен плазмен осмолалитет, поради антидиуретичния ефект на карбамазепин, водещ в редки случаи до водна интоксикация придружавана от летаргия, повръщане, главоболие, психична обърканост, неврологични нарушения.

Много редки: Повишаване нивата на пролактин със или без клинични симптоми като галакторея, гинекомастия, променени функционални тестове на щитовидната жлеза: намалено ниво на L-тироксин (FT4, T4, T3) и повишение на TSH, обикновено без клинични прояви, нарушение на костния метаболизъм (понижение на плазмения калций и кръвния хидроксихолекалциферол, което води до остеомаляция/остеопороза, повишени нива на холестерол, включително HDL-холестерол и триглицериди.

*Психични нарушения:*

Редки: Халюцинации (зрителни или слухови), депресия, безпокойство, агресивно поведение, ажитация, обърканост

Много редки: Активиране на психоза

*Нарушения на нервната система:*

Много чести: Замаяност, атаксия, сънливост, отпадналост



- Чести: Главоболие  
Нечести: Неволени движения (напр. тремор, астериक्स, дистония, тикове), нистагъм  
Редки: Орофациална дискинезия, затруднено мислене, говорни нарушения (напр. дизартрия или заваляне на речта), хореоатетоза, периферна невропатия, парестезия, паретични симптоми  
Много редки: Нарушения на вкуса, невролептичен малигнен синдром

#### *Нарушения на очите*

- Чести: Диплопия, нарушения на акомодацията (като замъглено зрение)  
Редки: Окуломоторни нарушения  
Много редки: Зрителни нарушения (замъгляване на лещата), конюнктивит, повишение на вътреочното налягане. Токсични ефекти по отношение на ретината са наблюдавани при двама пациенти, които са били на продължителна терапия с карбамазепин. Състоянието им са е подобрило след прекратяване на лечението с карбамазепин.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

- Много редки: Нарушения на слуха, напр. тинитус, хиперакузис, хипоакузис, промяна в перцепцията за хоризонтално положение

#### *Сърдечни нарушения*

- Редки: Проводни нарушения, хипертония или хипотония  
Много редки: Брадикардия, аритмии, AV-блок със синкоп, колапс, конгестивна сърдечна недостатъчност, влошаване на исхемичната болест на сърцето, тромбофлебит, тромбоемболия (напр. белодробна емболия)

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

- Много редки: Белодробна хипертония, характеризираща се напр. с повишена температура, диспнея, пневмонит или пневмония. При поява на реакции на свръхчувствителност. лечението трябва да бъде прекратено веднага.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

- Много чести: Гадене, повръщане  
Чести: Загуба на апетит, сухота в устата  
Нечести: Диария или констипация  
Редки: Абдоминална болка  
Много редки: Глосит, стоматит, панкреатит

#### *Хепатобилиарни нарушения*

- Много чести: Повишение на гама-GT (поради индукция на чернодробните ензими), обикновено без клинично значение  
Чести: Повишена алкална фосфатаза  
Нечести: Повишени трансаминази  
Редки: Хепатит или холестаза, паренхимен (хепатоцелуларен) или смесен тип, жълтеница  
Много редки: Грануломатозен хепатит, чернодробна недостатъчност

#### *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

- Много чести: Алергичен дерматит, уртикария, която може да е тежка  
Нечести: Ексфолиативен дерматит и еритродерма  
Редки: Лупус еритематодес подобен синдром, пруритус



Много редки: Тежки кожни нежелани реакции: има съобщения за синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.4), фоточувствителност, еритема мултиформе и нодоза, промени в пигментацията на кожата, пурпура, акне, хиперхидроза, косопад, хирзутизъм

Установено е по-убедително доказателство относно връзката между генетичните маркери и появата на кожни НЛР като SJS, TEN, DRESS, AGEP и макулопапулозен обрив. При пациенти с японски и европейски произход тези реакции са съобщени във връзка с употребата на карбамазепин и наличието на HLA-B\*3101 алел. Установено е, че друг маркер, HLA-B\*1502 е категорично свързан със SJS и TEN при индивиди от Китай, Тайланд и някои други с азиатски произход (вж. точка 4.2 и 4.4).

*Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан*

Редки: Мускулна слабост

Много редки: Артралгия, мускулни болки или спазми

Има съобщения за намалена костна плътност остеопения, остеропороза и фрактури при пациенти на продължително лечение с карбамазепин. Не е установен механизма по който карбамазепин повлиява костния метаболизъм.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Много редки: Интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, бъбречна дисфункция (напр. албуминурия, хематурия, олигурия и повишение на уреята в кръвта/азотемия), полакиурия, ретенция на урината

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Много редки: Абнормна сперматогенеза (с намален брой сперматозоиди и/или подвижност), нарушение на мъжкия фертилитет, сексуални нарушения/импотентност.

#### 4.9 Предозиране

В случай на интоксикация трябва да се има предвид вероятността от интоксикация с няколко различни вещества, вероятно приети със суицидни намерения.

За интоксикации с карбамазепин се съобщава само при много високи дози (4-20 g), при което плазменото му ниво е винаги над 20 µg/ml. Плазмени концентрации около 38 µg/ml не са се оказали летални за пациента.

В литературата са описани случаи с летален изход при предозиране с карбамазепин (приет със суицидни намерения и случайно).

#### Признаци и симптоми

Описаните признаци и симптоми на предозиране включват централна нервна система, сърдечно-съдова и дихателна системи.

Централна нервна система: потискане на ЦНС, дезориентация, сомнолентност, ажитация, халюцинации, кома; замъглено виждане, неясна реч, дизартрия, нистагъм, атаксия, дискинезия.





начална хиперрефлексия, по-късна хипорефлексия; конвулсии, психомоторни нарушения, миоклонус, хипотермия, мидриаза.

*Дихателна система:* потискане на дишането, белодробен оток

*Сърдечно-съдова система:* тахикардия, хипотония и понякога хипертония, проводни нарушения с разширяване на QRS-комплекса, синкоп със сърдечен арест

*Гастро-интестинална система:* повръщане, забавена евакуация на стомашно съдържимо, забавена перисталтика

*Бъбречна функция:* ретенция на урина, олигурия или анурия, задържане на течности, водна интоксикация вследствие на подобния на АДХ ефект на карбамазепин

*Лабораторни находки:* хипонатриемия, вероятна метаболитна ацидоза, хипергликемия, повишена мускулна креатинин фосфокиназа, левкоцитоза, левкопения, неутропения, глюкозурия или ацетонурия.

### **Лечение**

Няма специфичен антидот.

Първоначално лечението е в зависимост от клиничното състояние на пациента; необходима е хоспитализация. За потвърждаване на интоксикация с карбамазепин и установяване степента на предозирането е необходимо измерване на плазменото ниво. Възстановяването от интоксикацията трябва да се осъществи в клинични условия: необходим е контрол на функцията на сърцето и плазмената концентрация и съответно, ако е необходима корекция на електролитния дисбаланс.

Евакуация на стомашното съдържимо, стомашна промивка и приложение на активен въглен. Забавеното изпразване на стомаха може да доведе до забавена абсорбция, водещо до релапс по време на периода на възстановяване след интоксикацията. Необходими са поддържаща терапия в отделение по реанимация с мониториране на сърдечната функция и внимателна корекция на електролитния дисбаланс.

При епилептични пристъпи трябва да се приемат подходящи антиконвулсанти. Не се препоръчва прием на барбитурати особено при деца, поради описаното в литературата индуциране на респираторна депресия.

Засилената диуреза, както и хемодиализата и перитонеалната диализа в това отношение са малко ефективни, поради високата степен на свързване на карбамазепин с протеините.

### **Специални препоръки**

*Хипотония:* Прилагане на допамин или добутамин интравенозно.

*Нарушен сърдечен ритъм:* Да се лекува индивидуално.

*Конвулсии:* Приложение на бензодиазепин (напр. диазепам) или друг антиконвулсант, напр. фенобарбитон (предпазливо поради повишена респираторна депресия) или паралдеhid.



*Хипонатриемия (водна интоксикация):* ограничаване приема на течности и бавно и предпазливо вливане на 0,9% инфузионен разтвор на натриев хлорид. Тези мерки може да са полезни при предотвратяване на мозъчна увреда.

Препоръчва се провеждане на хемоперфузия с активен въглен. Има съобщения, че форсирана диуреза, хемодиализа и перитонеална диализа може да са от полза.

Трябва да се очаква релапс и влошаване на симптоматиката на 2-ия и 3-тия ден след предозирането, поради забавена абсорбция.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антиепилептичен лекарствен продукт, АТС код: N03AF 01

Карбамазепин е производно на иминостилбен. Карбамазепин показва близка химическа идентичност с трицикличните антидепресанти и фармакологична с фенитоин. Точният електрофизиологичен и биологичен механизъм на действие не е известен. Терапевтичният ефект се основава на инхибирането на синапсното провеждане на възбудимостта, чрез което се постига намаляване на честотата на конвулсиите. Във високи концентрации карбамазепин предизвиква понижаване на посттетаничното усилване.

Облекчаването на болката при тригеминалната невралгия се осъществява вероятно благодарение на възпрепятстване на синапсната възбудна проводимост в спиналните тригеминални ядра.

Карбамазепин се характеризира с антиконвулсивно и психотропно действие.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

*Резорбция, плазмено ниво*

Карбамазепин (в зависимост от лекарствената форма) се резорбира почти напълно, но скоростта на абсорбция е сравнително ниска.

Времето, през което се резорбира половината от приетото количество карбамазепин е средно 8,5 часа и показва големи интра- и интериндивидуални разлики (около 1,72-12 часа).

При еднократен прием максималните плазмени концентрации се достигат при възрастни след 4-16 часа (много рядко до 35 часа), а при деца след около 4-6 часа. Плазменото ниво не зависи линейно от дозата и при високи дозировки показва плато на насищане.

Плазменото ниво при прием на таблетки с удължено освобождаване е по-ниско, отколкото при прием на обикновени таблетки.

*Steady-state* се достига след 2-8 дни. Не съществува тясна корелация между дозата на карбамазепин и плазмената концентрация в *Steady-state*. Плазмените нива на карбамазепин и неговия метаболит carbamazepin-10,11-епоксид показват по-малки флукутации в дозовия интервал между 8-ия и 12-ия час при таблетките с удължено освобождаване

По литературни данни относно терапевтичните и токсичните плазмени концентрации, предотвратяване на пристъпите се постига при плазмени нива 4-12 µg/ml. Плазмени концентрации над 20 µg/ml водят до влошаване на картината на заболяването.

При плазмени концентрации 5-18 µg/ml се постига контрол на болката при тригеминална невралгия.



Начало на проявата на нежелани лекарствени реакции се наблюдава при плазмени нива над 8-9  $\mu\text{g/ml}$ .

#### *Свързване с плазмените протеини*

Свързването с плазмените протеини е 70-80%. При концентрации до 50  $\mu\text{g/ml}$  частта на несвързания карбамазепин е постоянна. Фармакологично активният метаболит карбамазепин-10,11-епоксид е 48-53% свързан с плазмените протеини. Трябва да се вземат под внимание и фармакокинетичните взаимодействия (виж т. Лекарствени взаимодействия).

#### *Разпределение*

При хора обемите на разпределение са в границите 0,8 l/kg-1,9 l/kg. Концентрацията на карбамазепин в ликвора е 33% от съответната плазмена концентрация. Концентрацията на карбамазепин в слюнката съответства на свободната основна субстанция и е в добра корелация с плазменото ниво (около 20-30%). За оценка на плазменото ниво по време на терапията да се използва фактор на преизчисление 4.

Карбамазепин преминава през плацентата, прониква в зародиша и майчиното мляко (концентрация около 58% от тази в плазмата). При кърмачета това може да доведе до концентрации в серума, съответстващи на тези в майчиното мляко.

#### *Метаболизъм*

В черния дроб карбамазепин се окислява, дезаминира, хидроксилира и непосредствено след това се естерифицира с глюкуронова киселина. В урината на хора досега са идентифицирани 7 метаболита. В това число голяма част се пада на фармакологично неактивния метаболит транс-10,11-дихидрокси-10,11-дихидро-карбамазепин. Метаболитът карбамазепин-10,11-епоксид се намира в концентрации 0,1-2%; той притежава антиконвулсивно действие.

#### *Елиминационен полуживот*

След еднократен прием на карбамазепин, времето на полуелиминиране е около 36 часа (в интервала 18-65 час).

Вследствие на ензимна индукция, времето на полуелиминиране при продължителна терапия намалява с 50% за 10-20 часа. Времето на полуелиминиране е по-кратко при комбинирана терапия с други антиконвулсанти (средно 6-10 часа) отколкото при монотерапия (11-13 часа), при деца е по-кратко отколкото при възрастни, а при новородени е по-дълго отколкото при кърмачета.

#### *Излъчване*

Плазменият клирънс при здрави хора е около  $19,8 \pm 2,7 \text{ ml/h/kg}$ , при пациенти на монотерапия е около  $54,6 \pm 6,7 \text{ ml/h/kg}$ , а при пациенти на комбинирана терапия е около  $113,3 \pm 33,4 \text{ ml/h/kg}$ .

След еднократен перорален прием, 72% от дозата се излъчва през бъбреците под формата на метаболити. Останалите 28% се елиминират с екскрементите, което става частично в непроменена форма. Само 2-3% от съдържащата се в урината субстанция е като непроменен карбамазепин.

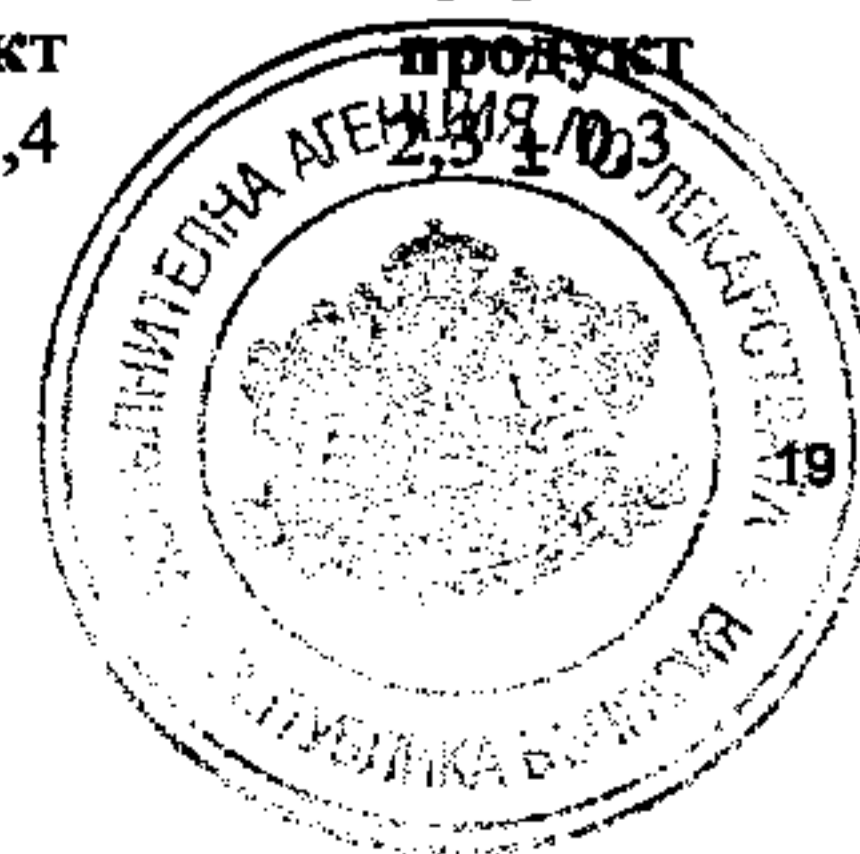
#### *Бионаличност/биоеквивалентност*

Проведеното сравнително изследване за бионаличност в сравнение с референтен продукт при 22 пациенти (на възраст между 20 и 30 години) след прием на еднократни дози е показало следните резултати:

Максимална плазмена концентрация  $C_{\text{max}}$  в  $\mu\text{g/ml}$

Изследван  
продукт  
 $2,6 \pm 0,4$

Референтен  
продукт  
 $2,3 \pm 0,3$



Време за достигане на макс.плазмена концентрация $t_{max}$ в h	10,4 ± 5,9	8,5 ± 5,7
Площ под кривата концентрация-време AUC в $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$	156,7 ± 34,4	148,8 ± 30,3

Данните са дадени като средни стойности и като ширина на вариране.

Диаграма концентрация-време на средните стойности на плазменото ниво в сравнение с референтен лекарствен продукт:

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### *Остра токсичност*

Вж. т. 4.9 предозиране.

#### *Хронична токсичност*

След перорален прием на 50, 100 и 200 mg карбамазепин/kg телесно тегло дневно при плъхове в продължение на 24 седмици, не са установени дегенеративни промени в органите.

При перорално приложение на 100 mg карбамазепин/kg телесно тегло дневно при кучета в продължение на 52 седмици, няма признаци за токсичност на препарата.

#### *Токсичност върху репродуктивната система*

Анализът на всички тератологични резултати от изследвания проведени от 1963 г. досега не дават неопровержими доказателства за тератогенно действие на карабамазепин при опитни животни.

По-нови изследвания потвърждават, че карбамазепин за разлика от някои други антиконвулсанти, не проявява тератогенни свойства при мишки, при вид, който особено чувствително реагира на карбамазепин. При животни едва при дози, които са токсични за майката и зародиша са установени редки случаи на уродство (напр. цепка на небцето).

В статии, в които се разглежда влиянието върху репродуктивната способност при плъхове е доказано, че карбамазепин в много високи дози не повлиява фертилния индекс, както и показателите при имплантация и резорбция. Също не се намалява и броя на жизнеспособните новородени.

Опитът при хора е придобит по време на първия триместър на бременността при повече от 500 случая. Както и при останалите антиконвулсанти е установено, че карбамазепин предизвиква малформации от различно естество. До момента не е напълно изяснена зависимостта на тези реакции от карбамазепин. Предполага се, че може да е намесено основното заболяване и/или генетични фактори. Различните епидемиологични проучвания са показали около 1% риск от *spina bifida*.

#### *Канцерогенен потенциал*



При плъхове, на които в продължение на 2 години е даван карбамазепин, към края на нормалната продължителност на живота им зачестяват случаите на хепатоцелуларни тумори у женските и тумори на тестисите у мъжките животни. Няма обаче доказателства за това че тези наблюдения имат значение при човека при терапевтично приложение на продукта.

#### *Мутагенен потенциал*

*In vitro* и *in vivo* изследванията при животни не дават никакви доказателства за наличие на мутагенен потенциал на карбамазепин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Микрокристална целулоза  
Желатин  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Този продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистер с 10 таблетки, състоящ се от :  
Термоформовано фолио: PVC/PVDC фолио, бяло  
Покривно фолио: Pergamune/Al с отпечатани надписи  
Размер на опаковката: 50 таблетки

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н.В. Гогол № 15, ет. 1  
1124 София  
България



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20011164

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

04.02.1972/05.09.2007

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Септември 2012

