

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Finlepsin®  
Финлепсин®

### 2. Количествен и качествен състав

1 таблетка съдържа 200 mg carbamazepine като лекарственно вещество.

### 3. Лекарствена форма

Таблетка

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

- ◆ епилепсии: парциални пристъпи с комплексна симптоматика (психомоторни пристъпи); парциални пристъпи с елементарна симптоматика (фокални пристъпи); grand mal, предимно от фокален произход, grand mal по време на сън, дифузен grand mal; смесени форми на епилепсия.
- ◆ предотвратяване на пристъпи при алкохолна абстиненция в стационарни условия
- ◆ тригеминална невралгия,
- ◆ генуинна глософарингеална невралгия;
- ◆ болкови състояния при диабетна невропатия;
- ◆ неепилептични пристъпи при мултиплена склероза, като например невралгия на тригеминалния нерв, тонични спазми, пароксизмална дизартрия и атаксия, пароксизмална парестезия и болкови пристъпи.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

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

Оптималното дозиране, особено при комбинирана терапия, се извършва след определяне на плазменото ниво. В практиката е установено, че терапевтичното плазмено ниво на карбамазепина е в рамките 4-12 µg/ml.

По принцип интервалът на дозиране е от 400 до 1200 mg карбамазепин дневно, осъществени на 3-4 единични приема.

Не трябва да се превишава обща дневна доза от 1200 mg. Не трябва да се превишава максимална дневна доза от 1600 mg, тъй като при високи дози се увеличава вероятността от проява на нежелани лекарствени реакции.

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

При преминаване на лечение с карбамазепин дозата на антиконвулсанта, чийто прием се прекратява, трябва да се намалява постепенно. Ако е възможно, лечението

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 114432/28.11.01

614106.11.01

но вещество.



карбамазепин да се провежда като монотерапия и задължително да се осъществява от лекар-специалист.

При липса на специално назначение важат следните препоръки за дозиране.

**Антиконвулсивна терапия:**

Най-общо при възрастни началната доза от 200-400 mg (1-2 таблетки) дневно се покачва бавно до поддържаща доза от 800-1200 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*	виж. указанието	
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 под 4 години е за предпочитане да се започне с дневна доза 20-60 mg. До достигане на оптималната доза тази дневна доза може да се повишава на всеки два дни с 20-60 mg. При деца над 4 години може да се започне с дневна доза 100 mg. До достигане на оптималната доза тази дневна доза може да се повишава на всеки два дни със 100 mg. Не трябва обаче да се надвишават по-горе указаните области на дозиране.

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

Средната дневна доза възлиза на 600 mg, разделена на 3 единични приема. При тежки случаи в първите дни дозата може да се увеличи до 1200 mg (3 пъти дневно по 2 таблетки).

Не се препоръчва комбинирането на карбамазепин със седативно-хипнотични средства при делириум тременс. При нужда обаче в съответствие с клиничните изисквания карбамазепинът може да се комбинира с други субстанции, използвани при лечението на алкохолизма.

Трябва да се предприемат редовни контроли на плазменото ниво.

Поради нежеланите лекарствени реакции, засягащи централната и вегетативната нервни системи (виж описаните при „Нежелани лекарствени реакции“ състояния на отнемане) се препоръчва строго клинично наблюдение.

**Тригеминус-невралгия, генуинна глософарингеална невралгия:**

Началната доза възлиза на 200-400 mg дневно, разпределена на 1-2 единични приема и се повишава до спиране на болките средно до 400-800 mg, осъществена в 2-4 единични приема. В последствие при част от случаите е възможно да се редуцира лечението до една по-ниска, но все още елиминираща болковите пристъпи поддържаща доза от 400mg дневно, осъществена в 2-4 единични приема.

При по-възрастни и чувствителни пациенти е достатъчна начална доза от 200 mg дневно (2 пъти по ½ таблетка).

**Болкови състояния при диабетна невропатия:**

Средната дневна доза възлиза на 600 mg, осъществена в 3 единични приема. По изключение могат да се приемат 1200 mg, осъществени в 3 единични приема.



*Неепилептични пристъпи при мултиплена склероза:*

Средната дневна доза възлиза на 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 делими и могат 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 единични 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 по принцип е продължителна терапия. За определяне на дозировката, продължителността и прекратяването на лечението с карбамазепин в конкретния случай решава само лекар-специалист. Намаляване на дозата или прекъсване на медикаментозното лечение трябва да се предприеме най-рано след две-, тригодишно отсъствие на пристъпи.

Прекъсването 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 нарастването 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 установи, дали междувременно няма да се стигне до внезапно възстановяване на същите симптоми. При възстановяване на болковите атаки болният трябва да се върне 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.

#### **4.3. Противопоказания**

Карбамазепинът не трябва да се употребява при: увреждания на костния мозък, атриовентрикуларен блок, наличие на свръхчувствителност към трициклични антидепресанти, карбамазепин или към някоя от другите съставки на лекарственото средство, както и при остра интермитентна порфирия.

Карбамазепинът не трябва да се приема едновременно с литий (вижте т.7-Взаимодействия с други средства).

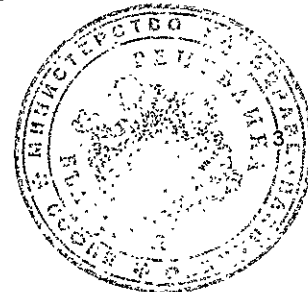
Карбамазепинът не трябва да се приема едновременно или преди да са изтекли най-малко две седмици от завършване на терапия с MAO-инхибитори.

Карбамазепинът може да предизвика или усилва вече съществуващи абсанси. Поради това той не трябва да се прилага при пациенти, които имат оплаквания от тези пристъпни форми.

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

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

*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 трансaminaзите,
- ◆ намаляване на левкоцитите под  $3000/\text{mm}^3$  или на гранулоцитите под  $1500/\text{mm}^3$ ,
- ◆ намаляване на тромбоцитите под  $125000/\text{mm}^3$ ,
- ◆ намаляване на ретикулоцитите под  $0,3\%=20000/\text{mm}^3$ ,
- ◆ увеличаване на серумното желязо над  $150\mu\text{g}\%$ .

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

- ◆ кръвоизливи от петехии или пурпура,
- ◆ намаляване на еритроцитите под  $4000000/\text{mm}^3$ ,
- ◆ намаляване на хематокрита под  $32\%$ ,
- ◆ намаляване на хемоглобина под  $11\text{g}\%$ ,
- ◆ намаляване на левкоцитите под  $2000/\text{mm}^3$  и на гранулоцитите респ. под  $1000/\text{mm}^3$  и на тромбоцитите респ. под  $80000/\text{mm}^3$ .

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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

*Повлияване на плазмените концентрации на други лекарствени средства от карбамазепина:*

Карбамазепинът може да повиши активността на определени чернодробни ензими и с това да намали плазменото ниво на другите медикаменти. Поради това действието на някои други едновременно приемани медикаменти, които се разграждат по същия начин, както карбамазепина, може да се отслаби или дори да се усилва.

Поради това при едновременния прием на карбамазепин трябва да се коригира дозировката и съотв. клиничните изисквания за следните активни субстанции:

клобазам, клоназепам, етосуксимид, примидон, валпроева киселина, алпразолам, кортикостероиди (напр. преднизолон, дексаметазон), циклоспорин, дигоксин, доксициклин, фелодипин, халоперидол, имипрамин, метадон, теофилин, антикоагуланти като варфарин, фенпрокумон, дикумарол, хормонални контрацептиви. При прием на противозачатъчната таблетка, може, в следствие на отслабване на действието на хормоналните контрацептиви, внезапно да се появят междинни кръвотечения. В такива случаи се препоръчва да се прилагат някои алтернативни нехормонални контрацептивни методи.

Карбамазепинът може да намали или увеличи плазмената концентрация на фенитоина, което в изключителни случаи може да предизвика състояние на объркване, достигащо понякога до кома.

*Намаляване на плазмената концентрация на карбамазепина от други лекарствени средства:*

Плазменото ниво на карбамазепина може да се намали от фенобарбитал, фенитоин, примидон, клоназепам, валпроева киселина, теофилин.

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



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

*Повишаване на плазмената концентрация на карбамазепина от други лекарствени средства:*

Следните активни субстанции могат да повишат плазмената концентрация на карбамазепина:

макролидни антибиотици (напр. еритромицин, йозамицин), изониазид, калциеви антагонисти (напр. верапамил, дилтиазем), ацетазоламид, декстропропосифен/пропосифен, вилосазин, даназол, никотинамид (във високи дозировки при възрастни), възможно е също и циметидин и дезипрамин.

Повишеното плазмено ниво на карбамазепина може да доведе до описаните като нежелани лекарствени реакции симптоми (напр. световъртеж, умора, несигурност в походката, диплопия). Поради това при проява на такива симптоми трябва да се измери плазмената концентрация на карбамазепина и при необходимост да се коригира дозировката.

*Други лекарствени взаимодействия:*

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

При едновременния прием на литий и карбамазепин може да се усилви 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.

Карбамазепинът може да повиши хепатотоксичността на изониазида.

Комбинираният прием на карбамазепин с някои диуретици (хидрохлортиазид и фуросемид) може да предизвика хипонатриемия.

Карбамазепинът може да намали ефективността на мускулните релаксанти (напр. панкурониум), което може да доведе за по-бързото преодоляване на невромускулния блок. Пациенти, които се лекуват с миорелаксанти, трябва да бъдат поставени под строг лекарски контрол и при необходимост да се повишат съответно дозировките им.

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

Карбамазепинът изглежда засилва елиминирането на хормоните на щитовидната жлеза, което повишава нуждата от тях при пациенти с понижена функция на жлезата. Затова при тях 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 препарати.

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

#### **4.6. Бременност и кърмене**

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

При жени във фертилна възраст, преди началото на лечението, трябва добре да се изясни необходимостта от планиране на бремеността и от строг контрол по време на протичането ѝ.



В случай на съществуваща или настъпила бременността, особено между 20-ия и 40-ия ден, трябва да се дават колкото е възможно по-малки дози, контролиращи пристъпите.

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

По време на бременността се препоръчва постоянен контрол на плазменото ниво и поддържането му в ниски терапевтични граници (3 до 7 µg/ml).

Комбинацията с други антиконвулсанти по време на бременността по възможност трябва да се избягва, тъй като рискът от малформация се увеличава. При карбамазепина, както и при другите антиконвулсанти, са описани различни случаи на малформации (spina bifida).

Поради ензиминдуциращите свойства на карбамазепина се препоръчва прием на фолиева киселина преди и по време на бременността. Освен това за да се избегнат проблеми с кръвосъсирването в последните седмици на бременността, респ. след раждането при новороденото, се препоръчва профилактично приемане на витамин K<sub>1</sub>.

Карбамазепинът и физиологично активните му метаболити преминават в майчиното мляко в толкова ограничени количества, че в терапевтични дози той не представлява значителен риск за детето. Кърменето трябва да се спре само в случай, когато се установи ненормално повишаване на теллото или седиране при кърмачето.

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

Чрез проявата на нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система, като напр. световъртеж, замаяност, умора, в началото на лечението, при високи дозировки и/или при комбинация с други лекарства, повлияващи централната нервна система, карбамазепинът 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 взаимно повлияване с алкохол.

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

Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции се срещат по-често при комбинирана, отколкото при монотерапия. В зависимост от дозата и особено в началото на терапията, могат да се проявят следните нежелани лекарствени реакции:

##### *Централна нервна система / Психиатрични нежелани лекарствени реакции*

Често могат да се появят замаяност, сомнолентност, световъртеж, умора, сънливост, церебеларна атаксия и главоболие. При по-възрастни пациенти може да се стигне до дезориентация и безпокойство.

В единични случаи се наблюдават депресивни състояния, агресивно поведение, затруднено мислене, отслабена мотивация, както и на измамни възприятия (илюзии/халюцинации) и шум в ушите (tinnitus). При лечение с карбамазепин могат да се активират латентни психози.

Рядко се появяват неволеви движения като напр. груб тремор, мускулни потрепвания, треперене на очите (нистагъм). Наред с това при по-възрастни пациенти и при пациенти с органични мозъчни увреждания могат да се проявят смущения в движенията като напр. неволеви движения в областта на устата и лицето като гримасничене (орофациални дискинезии), внезапно могат да се проявят неконтролирани движения с интензивно жестикулиране (хореоатетоза). В единични случаи се съобщава за смущения в говора, нарушена чувствителност, мускулна слабост, възпаление на нервите (периферен неврит), както и паралитични явления на краката (парези) и смущения във вкуса.



#### *Очи:*

Срещат се единични случаи на конюнктивити, понякога временни смущения в зрението (смущения в акомодацията, двойно виждане, неясно виждане). Съобщава се за катаракт.

#### *Двигателен апарат:*

Наблюдават се единични случаи на артралгии, миалгии, както и мускулни гърчове. След прекъсване на приема на медикамента тези явления изчезват.

#### *Кожа и лигавици:*

Понякога се срещат алергични кожни реакции с или без температура, като напр. в отделни случаи се стига до уртикария, пруритус, понякога се наблюдава ексфолиативен дерматит (или еритродермия), Lyell-синдром, фотосенсибилитет, erythema exsudativum multiforme et nodosum, Stevens-Johnson-синдром, пурпура и lupus erythematoses disseminatus. В отделни случаи, а понякога и по-често, се явяват васкулити, алопеция и диафореза.

#### *Кръвоносна, съдова и лимфна системи:*

Във връзка с реакции на свръхчувствителност под въздействие на карбамазепин могат да се появят следните промени в кръвната картина: увеличаване (левкоцитоза, еозинофилия) респ. намаляване броя на белите кръвни телца (левкопения) или на тромбоцитите (тромбоцитопения). По литературни данни от тях най-често се среща доброкачествената левкопения (в около 10% от случаите - преходна, в 2% - продължителна).

В отделни случаи се съобщава за сравнително опасни за живота промени в кръвната картина, като агранулоцитоза, апластична анемия, заедно с други форми на анемия (хемолитична, мегалобластна) и за увеличаване на далака и промени в лимфните възли.

#### *Стомашно-чревен тракт:*

Понякога се срещат загуба на апетит, сухота в устата, гадене и повръщане, рядко разстройство или запек. В единични случаи се съобщава за болки в корема и възпаления на лигавиците на устната кухина и гърлото (стоматит, гингивит, глосит). Тези явления отзвучават след 8-14 дни спонтанно или след временно намаляване на дозата. Те могат да бъдат избегнати чрез постепенно покачване на дозировката.

В литературата има съобщения, че карбамазепинът вероятно може да причини панкреатит.

#### *Черен дроб и жлъчка:*

Понякога се откриват промени във функционалните чернодробни проби, рядко жълтеница, в отделни случаи - различни случаи на хепатит (холестатичен, хепатоцелуларен, грануломатозен, смесени форми).

В два случая е описана остра интермитентна порфирия.

#### *Хормонална, водна и солева обмяна:*

Има съобщения за единични случаи на увеличаване на млечните жлези при мъжете (гинекомастия) и галакторея.

Параметрите, отразяващи функцията на щитовидната жлеза  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH и  $FT_4$ , особено при комбинирана терапия, могат да се повлияят от други антиконвулсанти.

Посредством потискане отделянето на урина, в редки случаи се среща намаляване съдържанието на натрия в кръвната плазма (хипонатриемия) с повръщане, главоболие и дезориентираност.

Наблюдавани са отделни случаи на едеми и наддаване на теглото.



Карбамазепинът може да понижи нивото на калция в серума, благодарение на ускоряване на метаболизма на 25-ОН-холекалциферола. Това в отделни случаи може да доведе до остеомаляция.

*Дихателна система:*

Описват се отделни случаи на реакции на свръхчувствителност на белите дробове с треска, диспнея, пневмония и белодробна фиброза.

*Урогенитален тракт:*

Рядко се срещат смущения във функцията на бъбреците под формата на протеинурия, хематурия, олигурия, в отделни случаи до бъбречна недостатъчност, която може да се дължи на антидиуретичния ефект, характерен за субстанцията, както и дизурия, полакиурия и анурия.

В единични случаи са наблюдавани сексуални смущения, като например импотентност и намаляване на либидото.

*Сърдечно-съдова система:*

В редки до единични случаи, особено при по-възрастни пациенти или пациенти с известни нарушения в сърдечната функция, се появяват брадикардия, ритъмни нарушения и влошаване на коронарната болест.

Рядко се наблюдават проводни нарушения на сърцето (атрио-вентрикуларен блок), в единични случаи - краткотрайна загуба на съзнанието (синкоп), както и в отделни случаи-повишено или намалено артериално налягане. Спадане на артериалното налягане е наблюдавано особено при висока дозировка.

Освен това са наблюдавани тромбофлебити и тромбемболия.

*Реакции на свръхчувствителност:*

Рядко могат да се проявят реакции на свръхчувствителност, протичащи с треска, кожни обриви, васкулити, лимфоми, артралгии, колебания в броя на левкоцитите, уголемяване на черния дроб и далака, промяна в чернодробните показатели, които се явяват в различни комбинации и които също могат да засегнат други органи като напр. белия дроб, бъбреците, панкреаса и миокарда.

В единични случаи са наблюдавани остри системни реакции и асептичен менингит с миоклония и еозинофилия.

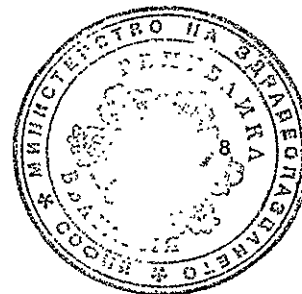
*Допълнителна информация:*

Пациентите трябва да бъдат информирани да потърсят незабавно помощта на лекар и да им бъде измерено кръвното налягане в случай на поява на фебрилитет, възпалено гърло, алергични кожни реакции като кожен обрив с лимфом и/или грипоподобни симптоми. При наличието на тези алергични реакции трябва незабавно да се прекъсне приема на карбамазепин.

Пациентите трябва да бъдат информирани да потърсят незабавно помощта на лекар в случай, че се появят симптоми за хепатит като отпадналост, загуба на апетит, гадене, охродермия, увеличаване размерите на черния дроб.

При появата на левкоцитопении (най-вече като неутропении, тромбоцитопении), свързани с алергични обриви по кожата и температура трябва да се спре приема на карбамазепин.

Поради споменатите по-горе потенциални нежелани лекарствени реакции, както и на реакциите на свръхчувствителност, се препоръчва, особено при продължителна терапия, периодичен контрол на кръвната картина, на функциите на черния дроб и бъбреците, на плазмената концентрация на карбамазепина, а при комбинирана терапия-на плазмената концентрация на другите антиепилептични средства; дневната доза трябва да бъде намалена.





Първоначално преди началото на лечението, след това в първия месец от лечението всяка седмица, а след това всеки месец, трябва да се осъществява контрол на кръвната картина и на функциите на черния дроб. След първите 6 месеца от лечението се препоръчват 2-4 контролни прегледа годишно.

При пациенти с глаукома трябва периодично да се контролира вътреочното налягане.

Ако при пациенти с епилепсия, лекувани с карбамазепин, се налага смяна на терапията, лечението не трябва да се прекратява внезапно, а постепенно да се премине към лечение с друго противогърчово средство.

Трябва да се внимава, тъй като нежеланите лекарствени реакции на карбамазепин са подобни на абстинентните явления при въздържане от алкохол и могат да бъдат объркани с тях.

#### 4.9. Предозиране

Когато се прави преценка на интоксикацията, трябва да се има пред вид и вероятността от наличието на комплексна интоксикация от нарочния прием на няколко лекарствени средства, напр. с цел самоубийство.

За интоксикации с карбамазепин се съобщава само при много високи дози (4-20g), при което плазменото му ниво е винаги над 20 µg/ml. Плазмени концентрации около 38 µg/ml, постигнати при неволно предозиране или при прием с цел самоубийство, са се оказали нелетални за пациента. В литературата са описани случаи с летален изход при предозиране (неволно или с цел самоубийство) с карбамазепин.

##### *Симптоми на интоксикацията*

При предозиране с карбамазепин може да се стигне до засилване проявата на симптомите, описани като нежелани лекарствени реакции: световъртеж, атаксия, замаяност, ступор, гадене, повръщане, агитация, дезориентация, неволеви движения, мидриаза, нистагъм, флаш, ретенция на урината, цианоза, опистотонус, аномалии в рефлексите (отслабени или усилен рефлекс).

Допълнително могат да се проявят и следните симптоми: тремор, агитация, тонично-клонични конвулсии, респираторни и кардиоваскуларни смущения, протичащи в повечето случаи с хипотензия (възможно е и с хипертензия), тахикардия, AV-блок, нарушения в съзнанието, резултиращи понякога в респираторен и сърдечен арест.

Могат да се появят и ЕЕГ-дисритмии и ЕКГ-промени (аритмия, смущения в проводимостта на сърцето). В единични случаи се наблюдават променени лабораторни показатели: левкоцитоза, левкопения, неутропения, глюкозурия или ацетонурия.

##### *Терапия на интоксикациите:*

Специфичен антидот не е известен.

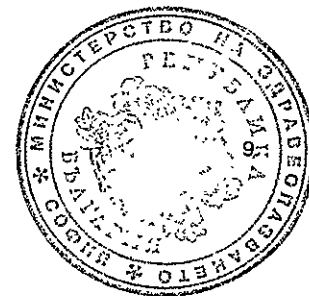
Лечението е в зависимост от проявените симптоми, т.е. възможно най-бързо отстраняване на активната субстанция чрез предизвикване на повръщане; стомашна промивка, назначаване на прием на активен въглен или лаксативни средства.

Възстановяването от интоксикацията трябва да се осъществи в клинични условия: необходим е контрол на функцията на сърцето и плазмената концентрация и съответно, ако е необходимо, корекция на електролитния дисбаланс.

При епилептични пристъпи трябва да се приемат подходящи антиконвулсанти. Не се препоръчва приемът 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 карбамазепина с протеините.

#### 5. Фармакологични данни



### 5.1. Фармакодинамични свойства

Карбамазепинът е производно на иминостилбена. Активната съставка показва близка химическа идентичност с трицикличните антидепресанти и фармакологична с фенитоина. 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 карбамазепинът 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.

Карбамазепинът се характеризира с антиконвулсивно и психотропно действие.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### *Резорбция, плазмено ниво*

Карбамазепинът (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 приема на обикновени таблетки.

Steady-state се достига след 2-8 дни. Не съществува тясна корелация между дозата на карбамазепина и плазмената концентрация в Steady-state. Плазмените нива на карбамазепина и неговия метаболит карбамазепин-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  $\mu\text{g/ml}$ . Плазмени концентрации над 20  $\mu\text{g/ml}$  водят до влошаване на картината на заболяването.

При плазмени концентрации 5-18  $\mu\text{g/ml}$  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 карбамазепина в ликвора е 33% от съответната плазмена концентрация. Концентрацията на карбамазепина 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.



Карбамазепинът 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 карбамазепинът 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-дихидрокарбамазепин. Метаболитът карбамазепин-10,11-епоксид се намира в концентрации 0,1-2%; той притежава антиконвулсивно действие.

#### Време на полуелимиране

След единичен прием карбамазепинът се елиминира от плазмата с време на полуразпад от около 36 часа (в интервала 18-65 час).

В следствие на ензимна индукция времето на полуразпад при продължителна терапия намалява с 50% за 10-20 часа. Времето на полуразпад 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 - около  $54,6 \pm 6,7 \text{ ml/h/kg}$ , а при пациенти на комбинирана терапия - около  $113,3 \pm 33,4 \text{ ml/h/kg}$ .

След еднократен орален 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 препарат при 22 пациента (на възраст между 20 и 30 години), след прием на еднократни дози, показва следните резултати:

	Тестван препарат	Референтен препарат
Максимална плазмена концентрация $c_{\text{max}}$ в $\mu\text{g/ml}$	$2,62 \pm 0,42$	$2,32 \pm 0,28$
Време за достигане на макс.плазмена концентрация $t_{\text{max}}$ в h	$10,36 \pm 5,94$	$8,50 \pm 5,67$
Площ под кривата концентрация-време AUC в $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$	$156,68 \pm 34,43$	$148,83 \pm 30,29$

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

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Остра токсичност

Виж т. 4.9. предозиране.

#### Хронична токсичност

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

При перорално приложение на 100mg карбамазепин/kg 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. до сега, не дават неопровержими доказателства за тератогенно действие на карбамазепина при опитни животни.

По-нови изследвания потвърждават, че карбамазепинът, за разлика от някои други антиконвулсанти, не проявява тератогенни свойства при мишки - при вид, който особено чувствително реагира на карбамазепина. 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 карбамазепинът, 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

### *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 хематоми. Няма обаче доказателства за това, че тези наблюдения имат значение при човека при терапевтично приложение на препаратата.

### *Мутагенен потенциал*

In vitro и in vivo изследванията при животни не дават никакви доказателства за наличието на мутагенен потенциал на карбамазепина.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Microcrystalline cellulose	60,00 mg
Gelatin	11,00 mg
Croscarmellose sodium	6,00 mg
Magnesium stearate	3,00 mg

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Досега няма известни

### **6.3. Срок на годност**

3 години

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

Няма

### **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

Големина на опаковката: 50 таблетки.

## **7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба**

Arzneimittelwerk Dresden GmbH  
Meißner Straße 35  
01445 Radebeul



Postfach 100157  
01435 Radebeul

Telefon: +49-351-8340  
Telefax: +49-351-834-2199

**8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**  
04.02.1972 (Протокол на КЛС №349)

**10. Дата на актуализация на текста**  
Април 1997 г.

