

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAZEPINE®
СТАЗЕПИН®

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-7091/27.03.03

635/11.03.03

Меню

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа като активно вещество 200 mg carbamazepine.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки биконвексни с диаметър 10 mm, с делителна черта по средата..

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

4.1.1. Епилепсия – генерализирани тонично-клонични и парциални гърчове.

4.1.2. пароксизмална болка при тригеминална невралгия.

4.1.3. Профилактика на биполарно афективно разстройство при пациенти неподдаващи се на терапия с литий.

4.2 Дозирание и начин на приложение

Карбамазепин се прилага перорално, обикновено в 2-3 разделени дози. Карбамазепин се приема с чаша вода преди, по време или след хранене. Дозиранието трябва да се повишава постепенно в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Мониторирането на плазмените концентрации на карбамазепин може да помогне за определяне на оптималната доза.

Епилепсия:

Възрастни:

Карбамазепин се приема в първоначална доза от 100-200 mg 1-3 пъти дневно. Дозата постепенно се повишава до достигане на оптимален терапевтичен ефект – често при доза 800-1200 mg дневно, разделено в 2-3 приема. При някои пациенти е възможно прилагането на 1600 mg и дори до 2000 mg дневно при необходимост.

Възрастни над 65 год. възраст: При възрастни пациенти над 65 г. възраст дозата трябва внимателно да се определи във връзка с възможни лекарствени взаимодействия.

Деца: карбамазепин таблетки не са подходящи за деца под 6 годишна възраст. Препоръчаната начална доза е 100 mg 2 пъти дневно. Терапевтичната дневна доза при деца е 10-20 mg /kg, разделена в 2-3 приема. При нужда дневната доза се повишава с 100 mg всяка седмица до достигане на оптимален терапевтичен ефект.



6-10 години: 400-600 mg таблетки дневно, разделени в 3-4 приема.

11-15 years: 600-1000 mg таблетки дневно, разделени в 3-4 приема.

Минимален терапевтичен ефект се наблюдава обикновено при дневна доза 400-800 mg. Дневната доза при деца не бива да надхвърля 1000 mg.

Терапията с антиепилептични лекарствени продукти, винаги когато това е възможно трябва да се поддържа като монотерапия. Ако се наложи политерапия, то карбамазепин се използва във вече посочените дозировки.

Карбамазепин се добавя бавно и постепенно към вече налична антиепилептична терапия и ако е необходимо дозировката се адаптира към другият антиепилептик. Изключение прави фенитоин, чиято доза трябва да се повиши при едновременно прилагане с карбамазепин.

Тригеминална невралгия:

Началната доза от 200-400mg дневно постепенно се повишава (100 mg 2 пъти дневно при пациенти над 65 г. възраст) до отзвучаване на болката (нормално при 200 mg 3-4 пъти дневно). При повечето пациенти доза от 200 mg 3 - 4 пъти дневно е достатъчно за подържане на състояние без болка. При някои пациенти може да се наложи приложение на дневна доза от 1600 mg. Щом веднъж се установи състояние на ремисия без болка, то дозата на карбамазепин трябва бавно и постепенно да се намалява до най-ниската възможна поддържаща доза. По време на терапията, поне веднъж на 3 месеца трябва да се пробва редуциране на дозата до достигане на минимална ефективна доза или дори постепенно спиране на терапията.

Профилактика на биполарно афективно разстройство при пациенти, неподдаващи се на терапия с литий:

Началната стартираща доза е 400 mg дневно (разделена в 2-3 приема), която постепенно се повишава до постигане на контрол над симптомите или до достигане на 1600 mg дневно, разделени в 2-3 приема. Обикновено поддържащата доза е 400-600 mg, разделена в 2-3 приема.

4.3 Противопоказания

4.3.1. Свръхчувствителност към карбамазепин или структурно подобни лекарства (например трициклични антидепресанти – amitriptyline, desipramine, protriptyline) или към някоя от съставките на продукта.

4.3.2. Пациенти с атриовентрикуларен блок.

4.3.3. Данни за потискане на костно-мозъчната функция.

4.3.4. Данни за остра интермитентна порфирия.

4.3.5. Деца под 6 годишна възраст.

4.3.6. Поради структурна прилика с трицикличните антидепресанти, не се препоръчва едновременното използване на карбамазепин и моноамино оксидазни

инхибитори (МАО инхибитори); прилагането на МАО инхибитори трябва да се спре и да минат поне 2 седмици преди да се започне терапия с карбамазепин.

4.4 Специални предупреждения

Преди започване на терапия с карбамазепин, трябва да се снее точния физически статус и анамнеза за минали заболявания. През цялото време на лечение с карбамазепин, пациентът трябва да бъде под лекарски контрол. Трябва да се има предвид, че рязкото спиране на карбамазепин може да провокира гърчове или дори статус епилептикус.

Предупреждения

Агранулоцитоза и апластична анемия са свързани с употребата на карбамазепин; но поради много ниския процент на тези случаи, точният риск е трудно да се определи. В общата популация рискът от агранулоцитоза при нетретирани хора е 4.7/1 млн./година, а за апластична анемия е 2.0/1 млн./година.

При лечени с карбамазепин по-често се среща тромбоцитопения и левкопения. Преди началото (и периодично след това) на терапията с карбамазепин е необходимо да се направи пълно изследване на кръвните показатели и диференциално броене.

На пациентите и техните близки трябва добре да бъдат обяснени ранните симптоми на токсични ефекти говорещи за потенциални хематологични проблеми, както и симптомите на дерматологични и чернодробни реакции. Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят лекарска помощ ако забележат някои от следните симптоми: повишена температура, възпалено гърло, разязвяване в устата, петехии, хеморагии.

При налична левкопения и тромбоцитопения, пациентът трябва много внимателно да се следи и при тежка, прогресираща и клинично изявена (например с повишена температура и възпалено гърло) левкопения, терапията с карбамазепин трябва да се спре. Терапията с карбамазепин трябва да се спре ако има съмнение за потискане на костния мозък.

Тестове за чернодробната функция трябва да се направят преди началото на терапията и периодично след това, особено при пациенти с чернодробни заболявания и възрастни пациенти. Терапията трябва незабавно да се спре при влошаване функцията на черния дроб или при остро чернодробно заболяване.

Някои чернодробни функционални тестове при лечение с карбамазепин може да са абнормални, като например гама глутамил трансфераза. Това най-вероятно се дължи на индуциране на чернодробните ензими. Ензимната индукция също така може да е причина за повишената алкална фосфатаза. Тези промени в чернодробната функция не са индикация за спиране на терапията с карбамазепин.



Тежки чернодробни реакции се наблюдават много рядко. При проява на симптоми на чернодробна дисфункция или остро чернодробно заболяване, терапията с карбамазепин трябва веднага да се спре.

Слабо изразените кожни реакции, като макуларна или макулопапуларна екзантема, са най-често временни и отминават за дни до седмици при продължаване на терапията или след намаляване на дозата. Въпреки това, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани. Влошаването на симптомите или прибавянето на нови дерматологични реакции са индикация за незабавно спиране на терапията с карбамазепин.

При симптоми на тежки кожни реакции (например синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза)) терапията с карбамазепин трябва незабавно да бъде спряна.

Карбамазепин трябва да се използва с внимание при пациенти със смесени гърчове, включващи абсанси, типични или атипични. При тези пациенти ако карбамазепин влоши състоянието на пациентите, терапията с него трябва веднага да се спре.

Рязкото спиране на карбамазепин може да доведе до поява на гърчове:

Ако се налага рязко спиране на терапията с карбамазепин, препоръчва се включването на друго подходящо антиепилептично лекарство (например diazepam i.v., ректално; или phenytoin i.v.).

Съществуват данни за отделни случаи на потискане на фертилитета при мъже и/или абнормална сперматогенеза. Точната връзка с терапията с карбамазепин при тези пациенти не е установена.

Карбамазепин и орална контрацепция:

Индуцирането на чернодробните ензими от карбамазепин може да намали активността на хормоните съдържащи се в оралните контрацептиви. Това може да се изрази с кървене между циклите. Пациентите приемащи карбамазепин и желаещи да приемат орални контрацептиви, трябва им бъдат изписани такива съдържащи не по-малко от 50µg естроген или да бъдат съветвани да използват алтернативни нехормонални методи на контрацепция.

Въпреки, че няма точна корелация между дозата, плазмените концентрации и клиничната ефективност, мониторирането на плазмените нива на карбамазепин е необходимо при следните случаи: рязко покачване честотата на гърчовете, по време на бременност, при лечение с карбамазепин на деца и подрастващи, при съмнение за нарушена резорбтивна способност на стомашно-чревния тракт, при съмнение за токсичност при прием на повече от 1 лекарство.

Има отделни съобщения за неонатални гърчове и/или респираторна депресия, повръщане, диария и/или намалено хранене свързани с прием на карбамазепин от майката. Тези реакции може би най-вероятно се дължат на синдром на отнемането.



Внимание

Карбамазепин трябва да се предписва само при точна преценка на съотношението полза/риск и при прецизно снемане на анамнезата за кардио-васкуларни, чернодробни или бъбречни заболявания, хематологични реакции към други лекарства и предишна терапия с карбамазепин.

Преди началото и периодично след това трябва да се прави изследване на урината и BUN нивата, с цел да се проследява реналната функция.

Карбамазепин има слаба антихолинергична активност. Пациенти с повишено вътреочно налягане трябва да бъдат предупредени за потенциален риск от покачване на вътреочното налягане.

Трябва да се има предвид, че при възрастни пациенти и при използване на високи дози карбамазепин има вероятност от активиране на латентни психози, повишена възбудимост или нервност.

4.5 Взаимодействие с други лекарства или други форми на взаимодействие

Цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) е основният ензим катализиращ образуването на метаболита карбамазепин 10, 11-епоксид. Едновременното приемане с инхибитори на CYP 3A4 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации и нежелани ефекти. Едновременното приемане на CYP 3A4 индуктори може да повиши степента на метаболизма на карбамазепин и да доведе до понижаване на плазмените концентрации и намален терапевтичен ефект.

Лекарства повишаващи плазмените нива на карбамазепин:

Isoniazid, verapamil, diltiazem, ritonavir, dextropropoxyphene, viloxazine, fluoxetine, fluvoxamine, вероятно cimetidine, acetazolamide, danazol, nicotinamide (при възрастни във висок дози), nefazodone, macrolide antibiotics (например erythromycin, clarithromycin), azoles (например itraconazole, ketoconazole, fluconazole), terfenadine, loratadine. Повишените плазмени нива на карбамазепин могат да доведат до нежелани ефекти (като замаяност, отпуснатост, атаксия, диплопия). Дозата на карбамазепин трябва да се коригира спрямо мониторираните плазмени нива.

Лекарства намаляващи плазмените нива на карбамазепин:

Phenobarbitone, phenytoin, primidone, theophylline, rifampicin, cisplatin, doxorubicin и вероятно clonazepam и valproic acid. Mefloquine може да антагонизира антиконвулсантните ефекти на карбамазепин. От друга страна, valproic acid и primidone могат също така да повишат плазмените нива на активния метаболит на карбамазепин – 10,11-епоксид. Дозата на карбамазепин съответно трябва да бъде коригирана.



Isotretinoin повлиява бионаличността и/или клирънса на карбамазепин и карбамазепин-10,11-епоксид. Трябва да се мониторираат плазмените нива на карбамазепин.

Серумните нива на карбамазепин могат да бъдат намалени при едновременна употреба с жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Ефекти на карбамазепин върху плазмените нива на други лекарства:

Карбамазепин може да намали плазмените нива, да намали до липса на ефективност на някои лекарства.

Дозата на следните лекарства трябва да се коригира при едновременно прилагане с карбамазепин: levothyroxine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, primidone, valproic acid, alprazolam, corticosteroids, (prednisolone, dexamethasone); cyclosporin, digoxin, doxycycline; dihydropyridine derivatives (felodipine, isradipine); indinavir, saquinavir, ritonavir, haloperidol, imipramine, methadone, tramadol, орални контрацептиви (трябва да се помисли за алтернативни нехормонални контрацептивни методи), gestrinone, tibolone, toremifene, theophylline, орални антикоагуланти (warfarin), lamotrigine, tiagabine, topiramate, трициклични антидепресанти (imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine), clozapine, olanzapine и risperidone.

Плазмените нива на фенитоин може да се намалят или да се повишат при едновременно приемане с карбамазепин. Има единични съобщения, че плазмените нива на methenopytoin могат да бъдат повишени.

Комбинации, които трябва да се следят с особено внимание:

Едновременното прилагане на карбамазепин и paracetamol може да намали бионаличността на парацетамол.

Едновременното прилагане на карбамазепин и isoniazid повишава изониазид-индуцираната хепатотоксичност.

Едновременното прилагане на карбамазепин и литий, повишава невротоксичността, въпреки че плазмените нива на литий са в терапевтичния прозорец. Повишаване на неврологичните нежелани ефекти се и наблюдава при приемане на карбамазепин и metoclopramide, haloperidol или thioridazine.

Поради структурна прилика с трицикличните антидепресанти, не се препоръчва едновременното използване на карбамазепин и моноамино оксидазни инхибитори (MAO инхибитори); прилагането на MAO инхибитори трябва да се спре и да минат поне 2 седмици преди да се започне терапия с карбамазепин.

Едновременното приемане с някои диуретици (hydrochlorothiazide, furosemide) може да доведе до хипонатриемия.

Карбамазепин може да антагонизира ефектите на не-деполяризиращите мускулни релаксанти (като рапсигонийм). Тяхната доза трябва да се повиши и пациентите следени внимателно за по-бързо възстановяване (отколкото се очаква) от нервно-мускулната блокада.

Карбамазепин може да намали толеранса към алкохол. Пациентите приемачи карбамазепин трябва да се въздържат от приема на алкохол.

4.6 Бременност и лактация

Бременни жени с епилепсия трябва да бъдат лекувани с особено внимание.

При жени в детородна възраст, карбамазепин трябва да се прилага като монотерапия (ако е възможно), поради засилен риск от конгенитални дефекти при политерапия в сравнение с монотерапия.

Ако по време на терапия с карбамазепин се установи наличие на бременност или по време на бременност се наложи стартиране на терапия с карбамазепин, много добре трябва да се прецени съотношението полза/риск особено в първото тримесечие на бременността. Плазмените нива трябва да се мониторираат и да се поддържа минималната ефективна доза.

Доказано е, че рискът от малформации и нарушено развитие е по-голям при нелекувани майки с епилепсия отколкото при майки на антиепилептична терапия. Има данни, че карбамазепин, както останалите антиепилептични лекарства, повишава риска от малформации (спина бифида) и забавено развитие, но няма достатъчно клинични проучвания за карбамазепин монотерапия. Пациентите трябва да бъдат информирани за възможният риск и възможността за антенатално следене на плода.

По време на бременност има дефицит на фолиева киселина. Антиепилептичните лекарства засилват този дефицит и това може да има значение за по-високия процент дефекти у плода. Препоръчва се на пациентите да приемат допълнително фолиева киселина преди и по време на бременност.

Витамин К₁ се дава на бременните жени в последните месеци на бременността, както и на новороденото за предотвратяване на кървенето.

Лактация:

Карбамазепин се секретира в майчино мляко (около 25-60% от плазмените концентрации). Ползата от кърменето трябва точно да се прецени и майки предвид възможността за нежелани ефекти у кърмачето (сомнолентност, алергични кожни реакции). Винаги когато е възможно кърменето трябва да се избягва при едновременно приемане на карбамазепин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране или управление на машини

Способността на пациентите да реагират може да бъде намалена. Карбамазепин може да предизвика сънливост, отпуснатост и замаяност особено в началото на

терапията или при коригиране на дозата. При тези случаи пациентите трябва да са много внимателни при шофиране или управление на машини.

4.8 Нежелани ефекти

В началото на терапията с карбамазепин, при висока начална доза, при лечение на възрастни пациенти над 65 години, често се наблюдават нежелани ефекти от страна на ЦНС (сънливост, главоболие, атаксия, отпуснатост, лесна уморяемост, диплопия); от страна на стомашно-чревния тракт (гадене и повръщане), както и алергични кожни реакции. Започването на терапията с ниски дози намалява риска от нежелани ефекти.

Дозо-зависимите нежелани ефекти обикновено отзвучават за няколко дни, спонтанно или след редуциране на дозата. Появата на ЦНС нежелани ефекти може да говори за предозиране или за значителни флуктуации в плазмените нива. При тези пациенти се препоръчва мониториране на плазмените нива и разделяне на дневната доза в 3-4 приема.

Честота: Много често 10%, често 1% to < 10%; понякога 0.1% to < 1%; рядко 0.01% < 0.1%; много рядко < 0.01%

Централна нервна система Неврологични

Много често: отпуснатост, замаяност, атаксия, уморяемост.

Често: главоболие, диплопия, нарушена акомодация (нарушено виждане).

Понякога: абнормални движения (тремор, астерикиз, дистония, тикове); нистагмус.

Рядко: орофациална дискинезия, окуломоторни нарушения, говорни нарушения (дизартрия и забавен говор), хореоатетоза, периферни неврити, парестезия, мускулна слабост, и паретични симптоми.

Случаи на невролепт-малигнен синдром също са описани. Не е установена обаче точната роля на карбамазепин при тези пациенти.

Психиатрични

Рядко: халюцинации (визуални и слухови), депресия, липса на апетит, безпокойство, агресивно поведение, възбудимост, обърканост.

Много рядко: Активирание на психози.

Кожна и кожни придатъци

Много често: Алергични кожни реакции, уртикария (понякога тежка).

Понякога: Ексфолиативни дерматити и еритродерма.



Рядко: Лупус-еритематозус подобен синдром, пруритуси..

Много рядко: Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, фоточувствителност, еритема мултиформе и нодозум, променена пигментация на кожата, пурпура, акне, изпотяване, опадване на косата.

Много рядко: хирзутизъм (ролята на карбамазепин не е установена).

Кръв

Много често: левкопения.

Често: тромбоцитопения, еозинофилия.

Рядко: левкоцитоза, лимфаденопатия, дефицит на фолиева киселина.

Много рядко: агранулоцитоза, апластична анемия, чиста еритроцитна аплазия, мегалобластна анемия, остра интермитентна порфирия, ретикулоцитоза, хемолитична анемия.

Черен дроб

Много често: Повишено GGT (следствие индуцирането на чернодробните ензими), обикновено без клинично значение.

Често: повишена алкална фосфатаза.

Понякога: повишени трансаминази.

Рядко: хепатити от холестатичен, паренхимен (хепатоцелуларен) или смесен тип; жълтеница.

Много рядко: грануломатозни хепатити.

Стомашно-чревен тракт

Много често: гадене, повръщане.

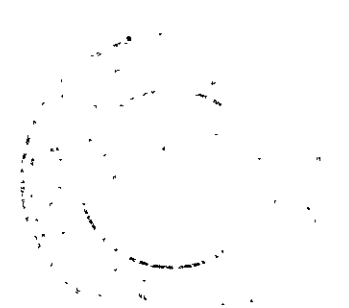
Често: сухота в устата.

Понякога: диария или констипация.

Рядко: абдоминална болка.

Много рядко: глосити, стоматити, панкреатити.

Реакции на свръхчувствителност



Рядко: Реакция на свръхчувствителност от забавен тип изразяваща се във висока температура, сърбеж, васкулити, лимфаденопатия, заболявания наподобяващи лимфома, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепато-спленомегалия и абнормални чернодробни тестове. Могат да бъдат засегнати и други органи (бели дробове, бъбреци, панкреас, миокард, колон).

Много рядко: Асептични менингити, с миоклонус и периферна еозинофилия, анафилактични реакции, ангиоедема.

При поява на такива реакции на свръхчувствителност, терапията с карбамазепин трябва незабавно да се спре.

Кардиоваскуларна система

Рядко: Нарушения на проводимостта на сърцето, хипертония или хипотония.

Много рядко: Брадикардия, аритмии, AV-блок със синкоп, колапс, застойна сърдечна недостатъчност, влошаване на коронарно артериално заболяване, тромбофлебити, тромбо-емболизъм.

Ендокринна система и метаболизъм

Често: едема, задръжка на урина, повишаване на телесното тегло, хипонатриемия и намаляване на плазмения осмоларитет (следствие на антидиуретичен хормон-подобни ефекти), което при някои болни води до водна интоксикация свързана с летаргия, повръщане, главоболие, обърканост, неврологични нарушения.

Много рядко: повишаване на пролактин с или без галакторея, гинекомастия, абнормални тироидни тестове намаляване на L-тироксин (FT4, T4, T3) и повишаване на TSH, обикновено без клинични прояви, нарушаване на костния метаболизъм (намаляване на плазмения калций и 25-OH-холекалциферол), водещо до остеомаляция, повишени нива на холестерол, включително HDL холестерол и триглицериди.

Урогенитална система

Много рядко: интерстициални нефрити, бъбречна недостатъчност, ренална дисфункция, (албуминурия, хематурия, олигурия и повишаване на BUN/азотемия), често уриниране, задръжка на урина, сексуални нарушения/импотентност.

Сензорни органи

Много рядко: нарушаване на вкуса; опалесцентност на лещите, конюнктивити, нарушения на слуха (тинити, хиперакузис, промяна в слуха).

Мускулоскелетна система

Много рядко: артралгия, мускулни крампи или болки.

Дихателна система

Много рядко: Белодробна свръхчувствителност характеризираща се с повишена температура, деспнея, пневмонити или пневмония.

4.9 Предозиране

Симптоми:

Симптоми на предозиране се появяват при плазмени концентрации над 12 mg/L или 50 µmol/L) и се дължат на ефекти от страна на ЦНС, дразнене на гастроинтестиналния тракт, аритмогенни свойства, респираторна депресия и антидиуретични ефекти.

Централна нервна система: ЦНС депресия, дезориентация, сънливост, възбуда, халюцинации, кома; нарушено виждане, забавен говор, дизартрия, нистагмус, атаксия, дискинезия, първоначално хиперрефлексия последвана от хипорефлексия; конвулсии, психомоторни нарушения, миоклонус, хипотермия, мидриаза.

Респираторна система: респираторна депресия, пулмонарна едема.

Кардиоваскуларна система: тахикардия, хипотония или хипертония, проводни нарушения с разширяване на QRS комплекса; синкоп свързан със спиране на сърцето.

Гастро-интестинална система: повръщане, забавено стомашно изпразване, забавен мотилитет.

Ренална функция: задръжка на урина, олигурия или анурия; задръжка на течности, водна интоксикация вследствие на АДН-подобни ефекти.

Лабораторни показатели: хипонатриемия, метаболитна ацидоза, хипергликемия, повишаване на мускулната креатинин фосфокиназа.

Лечение

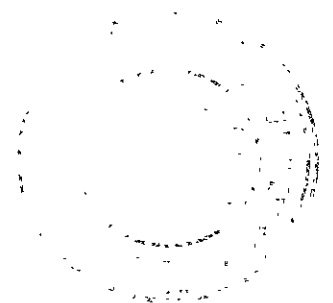
Няма специфичен антидот.

Лечението е симптоматично и се провежда в болнично заведение. Трябва да се измерят плазмените нива на карбамазепин за да се определи степента на предозиране.

Прави се стомашна промивка и се прилага активен въглен. Забавянето на стомашната промивка може да удължи резорбцията и да доведе до релапс през възстановителния период. Трябва да се провеждат поддържащи мероприятия в интензивно отделение със следене на сърдечната дейност и електролитния баланс.

Специални препоръчвани мерки

Хипотония: прилага се dopamine или dobutamine i.v.



Нарушения на сърдечния ритъм: предприеманите мерки са строго индивидуални.

Конвулсии: прилага се бензодиазепин (diazepam) или друг антиконвулсант, като phenobarbitone (с внимание поради опасност от повишаване на респираторната депресия) или paraldehyde.

Хипонатриемия (водна интоксикация): рестрикция на течности и NaCl 0.9% инфузия i.v с повишено внимание. Тези мерки предпазват от увреждане на мозъка.

Препоръчва се хемоперфузия. Форсираната диуреза, хемодиализата и перитонеалната диализа са без ефект.

Трябва да се има предвид, че на 2ия – 3ия ден от предозирането е възможен релапс или влошаване състоянието на болния поради удължената резорбция на карбамазепин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Терапевтичен клас: Антиепилептични (АТС код: N03A F01), Карбоксамидни производни.

Като антиепилептичен лекарствен продукт, спектърът на активност включва: парциални гърчове (прости или комплексни) с или без вторична генерализация; генерализирани тонично-клонични гърчове; както и комбинацията от тези типове гърчове.

Механизмът на действие на карбамазепин е само отчасти изяснен. Карбамазепин стабилизира хипервъзбудните невронални мембрани, инхибира повторните невронални нарушения, и намалява синаптичното предаване на възбудните импулси. Предотвратяването на възбудни Na-зависими акционни потенциали в деполяризираните неврони се дължи на волтаж-зависимо блокиране на Na канали.

Докато намаляването на освобождаването на глутамат и стабилизирането на невроналните мембрани е може би отговорно за антиепилептичните ефекти, депресивните ефекти върху допамин и норадреналин кръгооборота е може би отговорно за антиманийните ефекти на карбамазепин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики от проведени собствени изследвания

Бионаличността на продукта Stazepine (carbamazepine), Polpharma S.A. е изследвана на 10 хоспитализирани пациенти, които са получавали лекарството в доза 3 таблетки (600 mg) дневно в продължение на 6 дни. Серумните концентрации на карбамазепин са определяни чрез метода на газ хроматография. Статистическият анализ на основата на сравняване на бионаличността на Stazepine Polpharma S.A. в

равнение с референтен стандартен продукт не показва статистически значима разлика при конфиденциални нива <0.05 .

Резорбция

Резорбцията през стомашно-чревния тракт е бавна, хаотична но пълна. Резорбцията е по-бърза при прием с храна. Максимални плазмени концентрации се постигат до 12 час след перорално дозиране. След еднократно дозиране на 400 мг (2 таблетки) максималната плазмена концентрация на непроменено лекарство е около $4.5\mu\text{g/ml}$.

Бионаличността на карбамазепин е 85-100%.

Средните нива на параметрите характеризиращи бионаличността на продукта Stazepine са:

$C_{\text{max}} - 7.36 \pm 1.63 \mu\text{g/cm}^3$;

$t_{\text{max}} - 5.0 \pm 1.63 \text{ h}$;

$AUC - 121.38 \pm 26.34$

Стационарни плазмени концентрации се достигат за 1-2 седмици в зависимост от интериндивидуалните различия и авто-индукцията на чернодробните ензими от карбамазепин, както и хетеро-индукцията от други лекарства, статуса на пациента преди започването на лечението, дозата и продължителността на терапията.

Разпределение

Карбамазепин е средно 76% свързан с плазмените протеини. Бързо и широко се разпределя в тъканите. Карбамазепин епоксид, основният активен метаболит, е в 50% свързан с плазмените протеини. Вероятно той се подлага на enteroхепатален цикъл. Концентрациите на карбамазепин в церебро-спиналната течност са 15% от тези в серума. Активният метаболит 10,11-епоксид също се открива в цереброспиналната течност. Карбамазепин се открива и в мозъка, слюнката, дуоденалният сок и жлъчката. Концентрациите в майчиното мляко са еквивалентни на 60% от съответните майчини плазмени нива. Карбамазепин преминава през плацентарната бариера. Обемът му на разпределение е $0.79 - 1.4 \text{ L/kg}$, а при продължителна употреба се повишава до $0.96 - 2.07 \text{ L/kg}$.

Метаболизъм

Карбамазепин индуцира собствения си метаболизъм. Метаболизира се в черния дроб до епоксид и редица други метаболити, най-важни от които са – 10,11-епоксид и неговият глюкуронид.

Цитохром P450 3A4 е основната изоформа отговорна за образуването на 10, 11-епоксида. След еднократно перорално приемане на карбамазепин около 30% се открива в урината като крайни продукти на епоксидния път на разпад.

Карбамазепин се инактивира и чрез конюгация и хидроксилиране.

Екскреция

Времето на полуелиминиране е в зависимост от продължителността на терапията. Времето на полуелиминиране на непроменено лекарство е около 36 часа след еднократно перорално приемане, докато при хронична употреба е около 16-24 часа (авто-индукция на чернодробната моно-оксидазна система). При пациенти приемащи други лекарства индуктори на чернодробните ензими (phenytoin, phenobarbitone), времето на полуживот е 9-10 часа.

Времето на полуелиминиране на 10, 11-епоксида е около 6 часа след перорално еднократно дозиране.

След прилагане на еднократна доза 400 mg карбамазепин, 72% се екскретират в урината и 28% с фекалиите. В урината около 2% от дозата се открива под форма на непроменено лекарство и около 1% като фармакологично активен 10, 11-епоксид.

Характеристики при отделни групи пациенти

Терапевтичният прозорец на стационарните плазмени концентрации е с големи интериндивидуални различия, като при повечето пациенти е в рамките на 4-12 µg/ml отговарящо на 17-50 µmol/l. Концентрациите на карбамазепин 10, 11-епоксид: са около 30% от нивата на карбамазепин.

При деца, имайки предвид повишеното елиминиране на карбамазепин, може да се наложи прилагането на по-високи дози (в mg/kg) отколкото при възрастни с цел подържане на терапевтични концентрации.

При възрастни пациенти над 65 г. няма данни за променена фармакокинетика в сравнение с по-млади индивиди.

Не съществуват данни за променена фармакокинетика при пациенти с потисната чернодробна или ренална функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Летална концентрация (перорално LD₅₀): мишки: 3750 mg/kg; плъхове: 4025 mg/kg

Карциногенност

Карбамазепин е прилаган в дози 25, 75, и 250 mg на плъхове порода Sprague-Dawley за 2 години. Установено е, че карбамазепин предизвиква дозо-зависимо повишаване случаите на хепатоцелуларни тумори при женски плъхове и доброкачествени интерстициални аденоми в тестисите на мъжки плъхове. Валидността на тези данни при човек не е изяснена. Няма данни за туморогенност на карбамазепин при човек.

Тератогенност

Карбамазепин се класифицира категория "C" – т.е. има данни за тератогенност при животни, но няма контролирани клинични проучвания при жени. При

монотерапия с карбамазепин се наблюдават малформации подобни като наблюдаваните при фетален хидантоин синдром.

При животни (мишки, плъхове и зайци) пероралното приложение на карбамазепин (в токсична доза – над 200 mg/kg дневно или 20 пъти човешката терапевтична доза) по време на органогенезата, води до повишаване на ембионалният леталитет и забавяне на феталното развитие. При плъхове доза от 300 mg/kg води до повишаване случаите на аборт. Няма данни за тератогенен потенциал, но при едно изследване на мишки, карбамазепин (40-240 mg/kg перорално дневно) предизвиква дефекти (главно дилатация на церебралните вентрикули при 4.7% от третираните фетуси в сравнение с 1.3% при контролите).

Мутагенност

Бактериални и животински изследвания за мутагенност показват липса на данни за мутагенен потенциал.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Всяка таблетка Stazepine® съдържа:

Potato starch	97.5 mg
Polysorbate 80	2.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg

6.2 Несъвместимости

Няма данни

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Продуктът се пази в сухо помещение (да се пази от влага), при температура под 25°C и защитено от светлина място. Да се съхранява на недостъпно за деца място.

6.5 Данни за опаковката

Карбамазепин таблетки са опаковани в Al/PVC блистери. Всеки блистер съдържа 10 таблетки. Вторичната опаковка представлява картон съдържащ 5 блистера (с 50 таблетки).

6.6 Инструкции за транспортиране

Непротиворечащи на условията за съхранение.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works "POLPHARMA" S.A.

19 Pelplinska St., 83-200 Starograd Gdanski, Poland



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Продуктът е регистриран в: Унгария, Казахстан, Румъния, Русия, Украйна и Беларус.

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ

Полша – август 1967

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА: 30 октомври 2002

