



AWD.pharma GmbH & Co.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ ..... 4174-5, 09.01.09

Одобрено: ..... 281 09.12.08

Finlepsin®

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Име на лекарствения продукт

Финлепсин 200 mg таблетки с удължено освобождаване  
Finlepsin 200 mg prolonged release tablets

Финлепсин 400 mg таблетки с удължено освобождаване  
Finlepsin 400 mg prolonged release tablets

### 2. Качествен и количествен състав

Финлепсин 200 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 200 mg карбамазепин (*carbamazepine*).

Финлепсин 400 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg карбамазепин (*carbamazepine*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Таблетки с удължено освобождаване за перорално приложение.  
Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

### 4. Клинични данни

Антиконвулсант / Производно на дибензоазепина

#### 4.1. Терапевтични показания

◆ епилепсии:

- парциални пристъпи с елементарна симптоматика (фокални пристъпи);
- парциални пристъпи с комплексна симптоматика (психомоторни пристъпи);
- първично и вторично генерализирани пристъпи (гранд мал);
- смесени форми на епилепсия.

◆ тригеминална невралгия,

◆ остра мания и поддържащо лечение при биполарни афективни разстройства за превенция или редукция на рецидивите;

◆ предотвратяване на пристъпи при алкохолна абстиненция в болнични условия;

◆ 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 приложение

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 карбамазепин е в рамките 4-12 µg/ml, съответстващи на дози 400-1200 mg дневно. Не трябва да се пренебрегва



максимална дневна доза от 1600 mg, тъй като при високи дози се увеличава вероятността от проява на нежелани лекарствени реакции.

Обикновено дневната доза се разделя на 1-2 единични приема, осъществени по време на или след хранене с малко количество вода. Таблетките с удължено освобождаване могат да се приемат и след суспендиране във вода, като ретардното действие се запазва и след суспендирането.

При пациенти с тежки заболявания на сърдечно-съдовата система и черния дроб или с нарушена бъбречна функция, както и при възрастни пациенти е необходимо намаляване на дозата.

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

Препоръки за дозиране:

*Епилепсия:*

Обикновено епилепсията се лекува с карбамазепин като монотерапия. При преминаване на лечение с карбамазепин дозата на антиконвулсанта, чийто прием се прекратява, трябва да се намалява постепенно.

Антиконвулсивната терапия обикновено е продължителна, като тя може да бъде прекратена едва след 2-3 годишен период без пристъпи. Терапията се прекратява чрез постепенно редуциране на дозата в продължение на 1-2 години. При деца дозата трябва да се повишава с нарастване на телесното тегло, вместо съобразно с възрастта. Не трябва да се допуска влошаване на ЕЕГ-показателите.

| Пациенти, разпределени по възраст | Начална дневна доза                                    | Поддържаща дневна доза                  |
|-----------------------------------|--|---|
| Възрастни                         | 200-400 mg вечер<br>(или по 100-200 mg сутрин и вечер) | 200-600 mg сутрин и<br>400-600 mg вечер |
| Деца на 6-10 години               | 200 mg вечер<br>(или по 100 mg сутрин и вечер)         | 200 mg сутрин и<br>200-400 mg вечер     |
| Деца на 11-15 години              | 200 mg вечер<br>(или по 100 mg сутрин и вечер)         | 200-400 mg сутрин и<br>400-600 mg вечер |

Карбамазепинът във формата на таблетки с удължено освобождаване не е подходящ за деца под 6-годишна възраст (те могат да бъдат лекувани с алтернативни лекарствени форми на карбамазепина).

*Тригеминална невралгия / глософарингеална невралгия:*

Обикновено началната доза е 200-400 mg карбамазепин дневно. По-ниската начална доза е подходяща за по-възрастни или чувствителни на лечението пациенти. Дозата се повишава до спиране на болките средно до 400-800 mg дневно, осъществени в 1-2 единични приема. Впоследствие при пациенти с елиминирани болкови пристъпи дозата може да се редуцира, а след няколко седмици е възможно лечението да бъде прекратено, в случай че няма възобновяване на болката. Ако болката се появи отново, то лечението трябва да продължи с вече установената поддържаща доза.

*Предпазване от пристъпи по време на алкохолна абстиненция:*

Средната дневна доза е 600 mg (200 mg сутрин и 400 mg вечер). При тежки случаи началната доза може да се увеличи до 1200 mg дневно. Не се препоръчва комбинирането на карбамазепин със седативни/хипнотични лекарствени продукти. Комбинирането с други субстанции, обикновено използвани при лечението на алкохолната абстиненция, е възможно. Трябва да се предприеме редовен контрол на плазменото ниво на карбамазепина. Поради нежеланите лекарствени реакции, засягащи централната и вегетативната нервни системи, се препоръчва строго клинично наблюдение. Лечението трябва да бъде прекратено чрез постепенно намаляване на дозата след 7-10 дни.

*Болкови състояния при диабетна невропатия:*



Средната дневна доза възлиза на 1 таблетка с удължено освобождаване (съответстваща на 200 mg) сутрин и по 2 таблетки с удължено освобождаване (съответстващи на 400 mg) вечер, а по изключение до 2 пъти дневно по 3 таблетки с удължено освобождаване (съответстващи на 1200 mg).

*Неепилептични пристъпи при мултиплена склероза:*

Средната дневна доза възлиза на 2 пъти по 1-2 таблетки с удължено освобождаване (съответстващи на 400-800 mg).

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

*Профилактика на маниакално-депресивни състояния*

Началната дневна доза е 200-400 mg. По правило тя е достатъчна и като поддържаща доза, но при нужда може да бъде повишена до 800 mg.

Профилактичното лечение на манио-депресивни състояния обикновено е продължително.

По принцип за предотвратяване на лекарствени взаимодействия, е необходимо плазменото ниво на карбамазепина да се поддържа под 8 µg/ml, а литият - в ниски терапевтични граници (0,3-0,8 mval/l), когато карбамазепинът в изключителни случаи се ползва в комбинация с литий за профилактика на манио-депресивни психози, които не могат да бъдат контролирани само с литий.

Невролептичното лечение не трябва да бъде провеждано едновременно, а трябва да бъде прекратено най-малко 8 седмици преди началото на лечението с карбамазепин.

#### 4.3. Противопоказания:

- ◆ увреждания на костния мозък,
- ◆ атриовентрикуларен блок,
- ◆ наличие на свръхчувствителност към карбамазепин или трициклични антидепресанти,
- ◆ интермитентна порфирия.

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.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

- ◆ хематологични заболявания (промени в кръвните показатели),
- ◆ нарушения в натриевата обмяна,
- ◆ тежки нарушения на функцията на сърцето, черния дроб и бъбреците,
- ◆ по време на бременност и кърмене.

Поради високото съдържание на активно вещество и липсата на опит с таблетките с удължено освобождаване, не е подходящ при деца под 6-годишна възраст.

Препоръчва се да се контролират кръвната картина, електролитите и чернодробната функция преди началото на лечението с карбамазепин, след това ежеседмично в първия месец и след това периодично. Особено при продължителна терапия трябва да се контролират бъбречната и чернодробната функции, както и плазменото ниво на карбамазепина, а при комбинирана терапия и плазмените концентрации на другите антиконвулсанти. Клиничният мониторинг е от първостепенна важност по време на цялото лечение.

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (АЕЛ) по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания 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. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Трябва да се информират пациентите и техните роднини, как да разпознаят ранни признаци и симптоми на интоксикация, указващи за потенциални хематологични проблеми, дерматологични и чернодробни реакции, като при настъпването им незабавно да се потърси консултация с лекар.

Незабавно трябва да се потърси помощта на лекар и да се направи пълна кръвна картина, при поява на фебрилитет, болки в гърлото, алергични реакции и кожни обриви с промени в лимфните възли и/или грипоподобни симптоми.

При тежки реакции на свръхчувствителност веднага да се спре приема на карбамазепин.

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

При появата на левкопении (най-вече на неутропении, тромбоцитопении), а и във връзка с алергични екзантеми и фебрилитет трябва да се спре приема на карбамазепин.

При пациенти с глаукома трябва периодично да се контролира вътреочното налягане, тъй като карбамазепинът проявява слаба антихолинергична активност.

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

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

MAO-инхибиторите са структурни аналози на трицикличните антидепресанти и поради това не трябва да бъдат приемани едновременно с карбамазепина. Най-късно 2 седмици преди началото на лечението с карбамазепин трябва да се прекрати употребата на MAO-инхибитори.

*Намаляване на плазмените концентрации на други лекарствени продукти от карбамазепина:*

Карбамазепинът може да повиши активността на определени чернодробни ензими и с това да ускори метаболизма на някои други едновременно приемани лекарства, които се метаболизират в черния дроб по същия начин както карбамазепина. Това може да намали плазменото ниво на другите лекарства и съответно да отслаби действието им.

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

клоназепам, етосуксимид, примидон, тиагабин, валпроева киселина, ламотригин, алпразолам, клобазам, кортикостероиди (напр. преднизолон, дексаметазон), циклоспорин, дигоксин, тетрациклини (напр. доксицилин), фелодипин, халоперидол, имипрамин и други невротептици, метадон, теофилин, антикоагуланти като варфарин, фенпрокумон, дикумарол, хормонални контрацептиви, фенитоин (също така плазменото ниво на фенитоина в някои случаи може да бъде повишено). 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.

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

Плазменото ниво на карбамазепина може да се намали от:

фенобарбитал, фенитоин, примидон, фелбамат (~25%), валпроева киселина, теофилин.

От друга страна плазменото ниво на фармакологично активния метаболит карбамазепин-10,11-епоксид, може да се повиши от валпроева киселина, фелбамат (~50%), и 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 продукти:*



Следните активни субстанции могат да повишат плазмената концентрация на карбамазепина:

макролидни антибиотици (напр. еритромицин, йозамицин), изониазид, калциеви антагонисти (напр. верапамил, дилтиазем), ацетазоламид, декстропропексифен, пропексифен, флуоксетин, 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, двойно виждане). 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 усили невротоксичното действие и на двете субстанции. Затова е необходим строг контрол на нивото в кръвта и на двете лекарства. 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 като хидрохлортиазид и фуросемид може да предизвика хипонатриемия.

Карбамазепинът може да намали ефективността на мускулните релаксанти като 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 лекарствени продукти.

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

Алкохолът може да усили нежеланите лекарствени реакции спрямо централната нервна система. Затова пациентите по време на лечението трябва да се въздържат от употребата на алкохол.

#### **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.

Опит с употребата на карбамазепин в първото тримесечие има с повече от 500 бременни. При карбамазепина, както и при другите антиконвулсанти, са описани различни случаи на малформации. Не се изключва да има съществена причинна връзка с основното заболяване и/или с генетични фактори. Различни епидемиологични проучвания обръщат внимание на възможен риск от 1% от появата на Spina bifida.

В началото на 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 (Препоръчва се постоянен контрол на плазменото ниво). Комбинацията с други антиконвулсанти по време на бременността по възможност трябва да се избягва, тъй като рискът от малформация се увеличава.

Поради ензиминдуциращите свойства на карбамазепина, недостигът на фолиева киселина може да се окаже допълнителен фактор за увреждане на плода. Поради това се препоръчва прием на фолиева киселина преди и по време на бременността. За да се избегнат проблеми с кръвосъсирването в последните седмици на бременността, респ. след раждането при новороденото, се препоръчва профилактично приемане на витамин К<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 теглото 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

Следните нежелани лекарствени реакции се проявят в зависимост от дозата особено в началото на терапията, като спонтанно намаляват след няколко дни или след временно намаляване на дозата:

замаяност, главоболие, атаксия, сънливост, умора, диплопия, гадене, повръщане.

Нежелани лекарствени реакции, групирани по системи в организма:

##### *Централна нервна система / Психиатрични:*

Често: замаяност, сомнолентност, седиране, сънливост, умора, атаксия, в редки случаи: главоболие, дезориентация и ажитация при по-възрастни пациенти.

Психични ефекти: в единични случаи: депресивни състояния, агресивно поведение, затруднено мислене, липса на мотивация, халюцинации и шум в ушите. При лечение с карбамазепин могат да се активират латентни психози.

Рядко: неволеви движения като груб тремор, тикове или нистагъм. При по-възрастни пациенти и при пациенти с церебрални увреждания могат да се проявят дискинетични разстройства като орофациални дискинезии или хореоатетоза.

В изолирани случаи: смущения в говора, парестезия, мускулна слабост, периферен неврит, парези и промени във вкусовите възприятия.

Повечето от тези придружаващи явления изчезват най-често след 8-14 дни спонтанно или след временно намаляване на дозата. Въз основа на това лечението трябва да започва с ниски дози, които постепенно да се повишават.

##### *Очи:*

В изолирани случаи: конюнктивити. Рядко: временни смущения в зрението като смущения в акомодацията, диплопия, помътняване на лещата.

##### *Опорно-двигателен апарат:*

Единични случаи на: артралгии, миалгии или мускулни крампи.

##### *Кожа и лигавици:*



Понякога до често: алергични кожни реакции с или без фебрилитет, като напр. уртикария, пруритус, в единични случаи - ексфолиативен дерматит, еритродермия, Lyell-синдром, фотосенсибилизация, erythema exsudativum multiforme et nodosum, Stevens-Johnson-синдром, пурпура, lupus erythematoses disseminatus. В отделни случаи се явява алоpecia, диафореза и васкулит.

*Кръвоносна и лимфна системи:*

Понякога до често: промени в кръвната картина, а именно левкоцитоза, еозинофилия, левкопения или 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 увреждания на кръвните клетки, като агранулоцитоза, апластична анемия, заедно с други форми на анемия (хемолитична, мегалобластна) и лимфаденопатия, спленомегалия.

*Стомашно-чревен тракт:*

Понякога: загуба на апетит, сухота в устата, гадене и повръщане. Рядко: разстройство, запек.

В единични случаи: абдоминална болка, стоматит, гингивит, глосит. Тези явления отзвучават обикновено след първите 8-14 дни спонтанно или след временно намаляване на дозата (ниска начална доза).

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

*Черен дроб и жлъчка:*

Понякога: промени във функционалните чернодробни проби. Рядко: жълтеница. Изолирани случаи на хепатит (холестатичен, хепатоцелуларен, грануломатозен, смесени форми).

*Метаболизъм (вода и соли) хормонален статус:*

Поради антидиуретичния ефект на карбамазепина, в редки случаи се среща хипонатриемия с повръщане, главоболие и дезориентираност.

Наблюдавани са отделни случаи на едеми и наддаване на тегло.

Карбамазепинът може да ускори метаболизма на 25-ОН-холекалциферола (Витамин D<sub>3</sub>), което води до понижаване нивото на калция в серума. Това в отделни случаи води до остеомаляция.

Рядко: гинекомастия и галакторея.

Хормоните, отразяващи функцията на щитовидната жлеза T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH и FT<sub>4</sub>, особено при комбинирана терапия могат да претърпят промени.

В два случая е описана остра интермитентна порфирия.

*Дихателна система:*

Отделни случаи на: реакции на белодробна свръхчувствителност с фебрилитет, диспнея, пневмонит или пневмония (алвеолит), белодробна фиброза.

*Пикочо-полова система:*

Рядко: ренални увреждания като протеинурия, хематурия, олигурия, в отделни случаи до бъбречна недостатъчност, която може да се дължи на антидиуретичния ефект на карбамазепина, както и смущения в микцията като дизурия, полакиурия и ретенция на урината.

Изолирани случаи на сексуални смущения, като например импотентност, намаляване на либидото, нарушения в мъжката фертилност.

*Сърдечно-съдова система:*

В изолирани случаи: особено при по-възрастни пациенти или пациенти с известни нарушения в сърдечната функция, се проявяват брадикардия, ритъмни нарушения и прогресиране на коронарната болест.

Рядко се наблюдават AV-блок, в единични случаи със синкоп и хипертензия или хипотензия. Спадане на артериалното налягане е наблюдавано особено при висока дозировка.

Освен това са наблюдавани тромбофлебити и тромбемболия.



#### *Реакции на свръхчувствителност:*

Рядко: реакции на свръхчувствителност, засягащи по-голяма част от органите и системите в човешкия организъм, и протичащи с фебрилитет, кожни обриви, васкулити, промени в лимфните възли, артралгии, левкопения, еозинофилия, хепато- и спленомегалия, които се явяват в различни комбинации. Други органи като напр. белия дроб, бъбреците, панкреаса и сърдечния мускул също могат да бъдат засегнати.

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

#### **4.9. Предозиране**

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 са се оказали нелетални за пациента. В литературата са описани случаи с летален изход при предозиране с карбамазепин.

#### *Симптоми*

При предозиране с карбамазепин може да се стигне до засилване проявата на симптомите, описани като нежелани лекарствени реакции:

световъртеж, атаксия, замаяност, ступор, гадене, повръщане, ажитация, дезориентация, неволеви движения, мидриаза, нистагъм, флаш, ретенция на урината, цианоза, опистотонус, отслабени или усилен рефлекс.

Допълнително могат да се проявят и следните симптоми:

тремор, ажитация, тонично-клонични конвулсии, респираторни и кардиоваскуларни смущения, протичащи с хипотензия (възможно е и с хипертензия), тахикардия, AV-блок, дезориентираност, респираторен и сърдечен арест, 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:*

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.

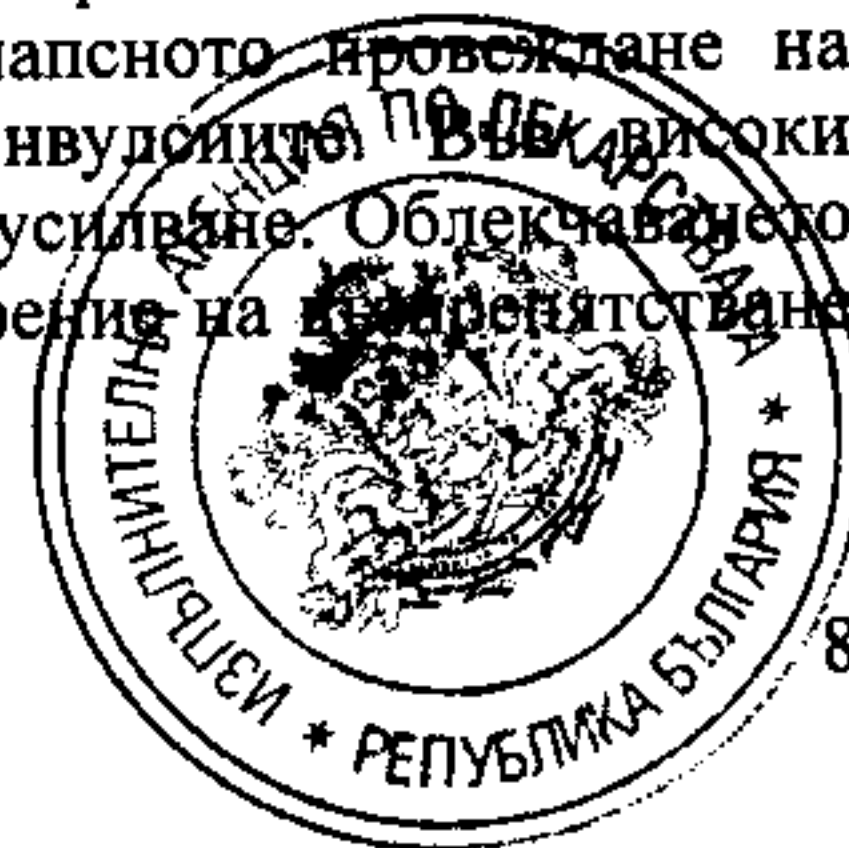
Засилената диуреза, както и хемодиализата и перитонеалната диализа, в това отношение са малко ефективни, поради високата степен на свързване на карбамазепина с протеините.

### **5. Фармакологични свойства**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

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

Карбамазепинът е производно на дибензазепина с антиепилептични, невротропни и психотропни свойства. Лекарственото вещество показва близка химическа идентичност с трицикличните антидепресанти и фармакологична с фенитоина. Механизмът на действие на карбамазепина е изяснен само частично. Карбамазепинът по подобие на фенитоина инхибира синапсното провеждане на възбудимостта, чрез което се постига намаляване на честотата на конвулсиите. В ДЕК високи концентрации карбамазепинът предизвиква понижаване на посттетаничното усилие. Облекчаването на болката при тригеминалната невралгия се осъществява вероятно благодарение на пречистване на синапсната възбудна проводимост в спиналните тригеминални ядра.





## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Резорбция, плазмено ниво*

След орален прием карбамазепинът 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, но плазмените нива на карбамазепина и неговия метаболит карбамазепин-10,11-епоксид показват по-малки флукуации в дозовия интервал между 8-ия и 12-ия час при таблетките с удължено освобождаване.

Steady-state се достига след 2-8 дни. Не съществува тясна корелация между дозата на карбамазепина и плазмената концентрация в Steady-state.

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 µg/ml.

### *Разпределение и свързване с плазмените протеини*

При хора обемите на разпределение са в границите 0,8 l/kg - 1,9 l/kg. Свързването с плазмените протеини е 70-80%. При концентрации до 50 µg/ml частта на несвързания карбамазепин е постоянна. Фармакологично активният метаболит карбамазепин-10,11-епоксид е 48-53% (около 0.74 l/kg) свързан с плазмените протеини. Трябва да се вземат под внимание и фармакокинетичните взаимодействия (виж т.4.7).

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*

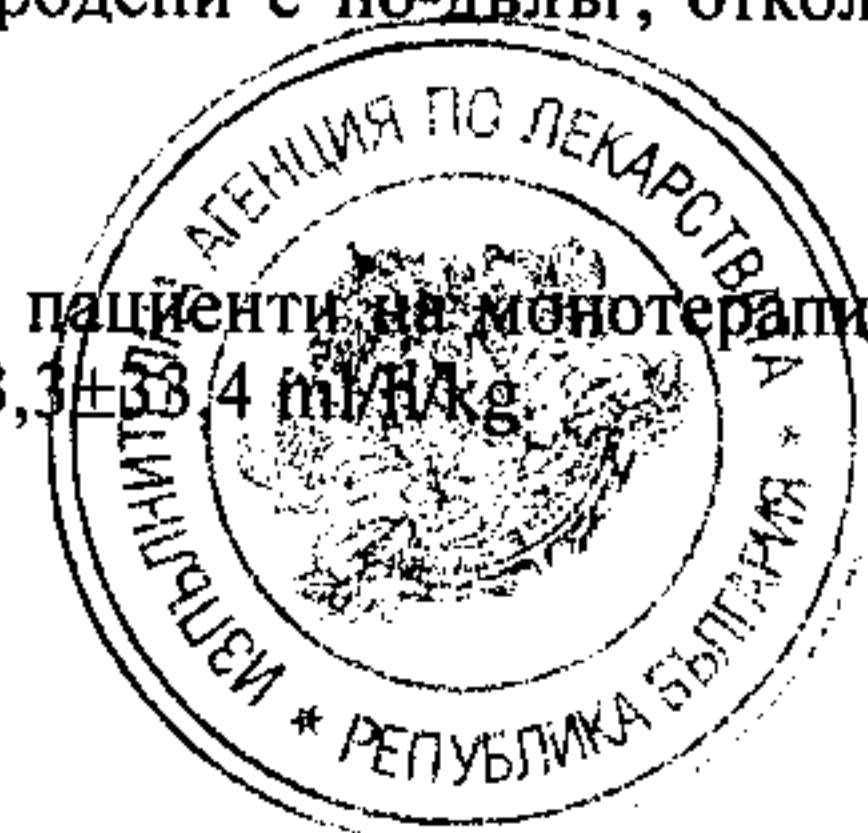
В черния дроб карбамазепинът се окислява, дезаминира, хидроксилира и непосредствено след това се естерифицира с глюкуронова киселина. В урината на хора досега са идентифицирани 7 метаболита. В това число голяма част се пада на фармакологично неактивния метаболит транс-10,11-дихидрокси-10,11-дихидро-карбамазепин.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

### *Елиминационен полу-живот*

След единичен прием карбамазепинът се елиминира от плазмата с елиминационен полу-живот от около 36 часа (в интервала 18-65 час). В следствие на ензимна индукция елиминационният полу-живот при продължителна терапия намалява с 50% за 10-20 часа. Елиминационният полу-живот е по-кратък при комбинирана терапия с други антиконвулсанти (средно 6-10 часа), отколкото при монотерапия (11-13 часа), при деца е по-кратък, отколкото при възрастни, а при новородени е по-дълъг, отколкото при кърмачета.

### *Излъчване*

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

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### а) Остра токсичност

Виж т. 4.9. предозиране.

#### б) 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 100 mg карбамазепин/kg дневно при кучета в продължение на 52 седмици няма признаци за токсичност на препарата.

#### в) Мутагенен и канцерогенен потенциал

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

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 препарата.

#### г) 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. Понякога 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.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

Амониев метакрилат, съполимер (тип Б)

Глицеролов триацетат

Талк

Съполимер на метакрилова киселина (тип С)

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат.

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Досега няма известни

### 6.3. Срок на годност

3 години

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C!

### 6.5. Данни за опаковката



Картонена кутия с блистери от PVC/PVDC и алуминиево фолио, съдържаща 50, 100 и 200 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6. Инструкция за употреба**

Няма

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

AWD.pharma GmbH & Co. KG

Wasastrasse 50

01445 Radebeul, Германия

тел: 0049 351 834 0

факс: 0049 351 834 2199

#### **8. Номер на разрешението за употреба**

Финлепсин 200 mg таблетки с удължено освобождаване

9900382/14.12.1999

Финлепсин 400 mg таблетки с удължено освобождаване

9900381/14.12.1999

#### **9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

15.02.2005 г.

#### **10. Дата на последна актуализация на текста**

Септември 2008 г.

