

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Име на лекарствения продукт

Stazepine 200 mg tablets

Стазепин 200 mg таблетки

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                    |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                    |
| Към РУ   | 11-4545 / 25.05.09 |
| Одобрено:  | 33   11.05.09      |

### 2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 200 mg карбамазепин (*carbamazepine*) като лекарствено вещество. За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Таблетки

Таблетките са двойно изпъкнали с диаметър 10mm и делителна черта по средата.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Терапевтични показания

- епилепсии: парциални пристъпи с комплексна симптоматика (психомоторни пристъпи); парциални пристъпи с елементарна симптоматика (прости фокални пристъпи); генерализирани тонично-клонични припадъци (гранд мал); вторично-генерализирани тонично-клонични припадъци, генерализирани тонично-клонични припадъци по време на сън; смесени форми на епилепсия;
- предотвратяване на пристъпи при алкохолна абстиненция в стационарни условия;
- тригеминална невралгия;
- идиопатична глософарингеална невралгия;
- болкови състояния при диабетна невропатия;
- неепилептични пристъпи при мултиплена склероза, като например тригеминална невралгия, тонични спазми, пароксизмална дизартрия и атаксия, пароксизмална парестезия и болкови пристъпи;
- остра мания и поддържащо лечение при биполарни афективни разстройства за превенция или редуция на рецидивите.



## 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 carbamazepine е в рамките 4-12  $\mu\text{ml}$  (20-50  $\mu\text{mol/l}$ ).

Carbamazepine се дозира от 400 до 1200 mg carbamazepine 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 автоиндукция на чернодробните ензими или поради лекарствени взаимодействия при комбинирано лечение).

При преминаване на лечение с carbamazepine дозата на антиконвулсанта, чийто прием се прекратява, трябва да се намали постепенно. Ако е възможно, лечението с carbamazepine 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<br>възраст | Начална дневна доза | Поддържаща дневна доза |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Възрастни                            | 1 x 200 mg          | 3 x 200-400 mg         |
| Деца*                                | виж. указаниято     |                        |
| От 1 до 5 години                     | 1-2 x 100 mg        | 3 x 200 mg             |
| От 6 до 10 години                    | 2 x 100 mg          | 3-3 x 200 mg           |
| От 11 до 15 години                   | 2-3 x 100 mg        | 3-3 x 200 mg           |



*\* Указание:*

При деца под 4 години се започва с дневна доза 20-60 mg ( $\approx 5$  mg/kg). До достигане на оптималната доза тази дневна доза може да се повишава на всеки два дни с 20-60 mg. Да се използва друга, подходяща за възрастта лекарствена форма /перорална суспензия/. 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, до 10-20 mg/kg.

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

Средната дневна доза е 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 carbamazepine със седативно-хипнотични лекарствени продукти при делириум тременс. При нужда обаче в съответствие с клиничните изисквания carbamazepine 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.

*Тригеминална невралгия, идиопатична глософарингеална невралгия:*

Началната доза е 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 400 mg дневно, осъществена в 2-4 единични приема.

При по-възрастни и чувствителни пациенти е достатъчна начална доза от 200 mg дневно (2 пъти по  $\frac{1}{2}$  таблетка).

*Болкови състояния при диабетна невропатия:*

Средната дневна доза е 600 mg, осъществена в 3 единични приема. То изключение могат



да се приемат 1200 mg, осъществени в 3 единични приема.

*Неепилептични пристъпи при мултиплена склероза:*

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

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

Таблетките са 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 е продължителна терапия. За определяне на дозировката, продължителността и прекратяването на лечението с carbamazepine 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 carbamazepine трябва да се прекрати с постепенно намаляване на дозата в рамките на 7-10 дни.



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

Дозов диапазон: около 400-1600 mg дневно, обичайната дозировка е 400-600 mg дневно, в 2-3 разделени приема. При лечение на остра мания дозировката трябва да се увеличи по-бързо, докато при профилактика на биполарни разстройства се препоръчват по-малки увеличения на дозата, за да се осигури оптимална поносимост.

Преди вземане на решение за започване на лечение с продукта, пациенти с произход от Китай и Тайланд трябва да бъдат скринирани за HLA-B\* 1502, тъй като този алел преопределя риск от тежък, свързан с Carbamazepine синдром на Stevens-Johnson.

### **4.3 Противопоказания**

Carbamazepine не трябва да се употребява при: увреждания на костния мозък, атриовентрикуларен блок, наличие на свръхчувствителност към трициклични антидепресанти, carbamazepine или към някоя от другите съставки на лекарствения продукт, както и при остра интермитентна порфирия.

Carbamazepine не трябва да се приема едновременно с литий (вижте т. 4.5 **“Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия”**).

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

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

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

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

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (АЕЛ) по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебоконтролирани 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.

HLA-B\* 1502 у лица с произход от Китай и Тайланд е показала връзка с риск от развитие на тежки кожни реакции, известни като синдром на Stevens-Johnson по време на лечението с Carbamazepine. Когато е възможно, тези пациенти трябва да се скринират за алел HLA-B\* 1502, преди началното лечение с продукта. Ако те са позитивни, Carbamazepine не бива да се прилага, освен в случаите, когато липсва друга терапевтична възможност. Изследвани пациенти, които са показали отрицателни тестове за HLA-B\* 1502, имат нисък риск за синдром на Stevens-Johnson, въпреки че реакцията може да се появи, макар и много рядко. Не е известно дали всички лица с южноазиатски произход са в риск, поради липса на данни. Алелът HLA-B\* 1502 не е показал връзка със синдрома на Stevens-Johnson при кавказката популация.

*Инструкция за провеждане на лабораторни тестове:*

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

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

2) Спиране на приема на carbamazepine се налага в случаите на:

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



тромбоцитите респ. под  $80.10^9/l$ .

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия.**

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

*Повлияване на плазмените концентрации на други лекарствени продукти от carbamazepine:*

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

Поради това при едновременния прием на carbamazepine 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.

Carbamazepine 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 carbamazepine от други лекарствени продукти:*

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

От друга страна плазменото ниво на фармакологично активния метаболит carbamazepine-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 carbamazepine и съответно да се промени дозировката.

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

Следните активни субстанции могат да повишат плазмената концентрация на carbamazepine:

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

Повишеното плазмено ниво на carbamazepine 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 carbamazepine и при необходимост да се коригира дозировката.

*Други лекарствени взаимодействия:*

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

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

Carbamazepine може да повиши хепатотоксичността на изониазида.

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

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





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

Carbamazepine 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 carbamazepine 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**

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

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

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



Carbamazepine 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, carbamazepine 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 carbamazepine могат да се активират латентни психози.

Рядко се появяват неволеви движения като напр. груб тремор, мускулни потрепвания, нистагъм. Наред с това при по-възрастни пациенти и при пациенти с органични мозъчни увреждания могат да се проявят смущения в движението като напр. неволеви движения в областта на устата и лицето като гримасичене (орофациални дискинезии) и



екстрапирамидни хиперкинезии (хореоатетоза). В единични случаи се съобщава за смущения в говора, нарушена чувствителност, мускулна слабост, възпаление на нервите (неврит), парези в долни крайници и смущения във вкуса.

Обикновено по-голяма част от симптомите в долните крайници изчезват от само себе си след 8 до 14 дни или след временно понижаване на приеманата доза. Препоръчително е терапията да започва с най-ниската възможна доза от лекарствения продукт.

#### *Очи:*

Наблюдавани са единични случаи на конюнктивит, понякога временни смущения в зрението (нарушена акомодация, двойно виждане, неясно виждане). Съобщава се за катаракта.

#### *Двигателен апарат:*

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

#### *Кожна и лигавици:*

Понякога се срещат алергични кожни реакции с или без температура, а в отделни случаи се стига до уртикария, пруритус, понякога се наблюдава ексфолиативен дерматит (или еритродермия), синдром на Lyell, фотосенсибилитет, erythema exsudativum multiforme et nodosum, синдром на Stevens-Johnson, 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 carbamazepine 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 carbamazepine вероятно може да причини панкреатит.

#### *Черен дроб и жлъчка:*

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

В два случая е описана остра интермитентна порфирия.

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

Има съобщения за единични случаи гинекомастия и галакторея.

Параметрите, отразяващи функцията на щитовидната жлеза  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH и FT<sub>4</sub>, 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.

Carbamazepine 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:*

Описани са единични 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 миоклонии 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 carbamazepine.

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 carbamazepine.

Поради споменатите по-горе потенциални нежелани лекарствени реакции 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 carbamazepine, а при комбинирана терапия - на плазмената концентрация и на другите антиепилептични средства.

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.

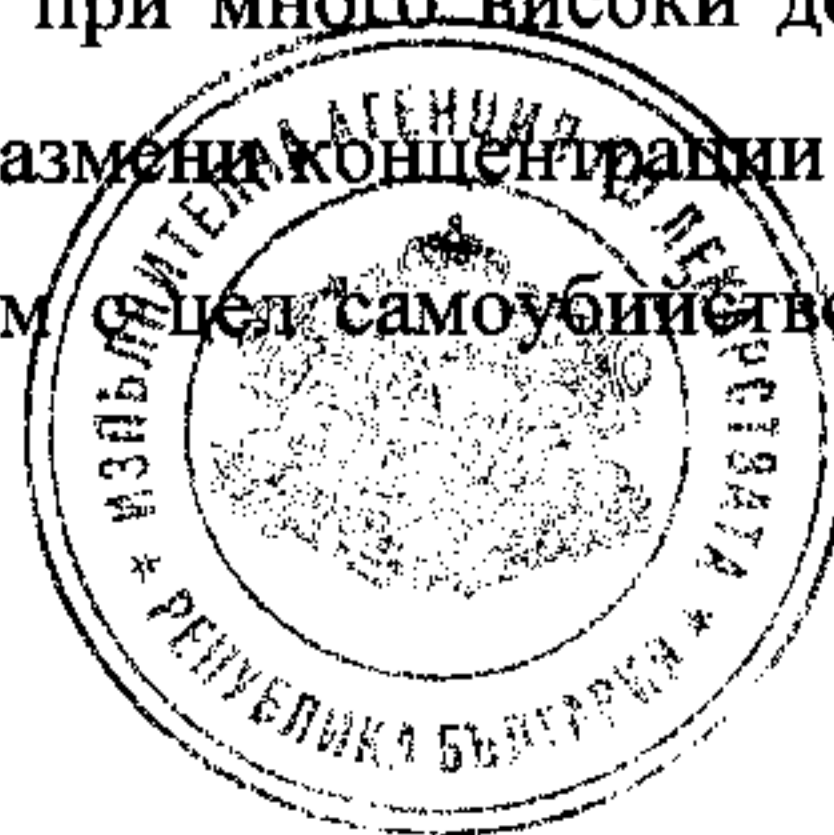
Ако при пациенти с епилепсия, лекувани с carbamazepine, се налага смяна на терапията, лечението не трябва да се прекратява внезапно, а постепенно да се премине към лечение с друг антиепилептичен лекарствен продукт.

Трябва да се внимава, тъй като нежеланите лекарствени реакции на carbamazepine 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 carbamazepine 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 предозирание (неволно или с цел самоубийство) с carbamazepine.

#### *Симптоми на интоксикацията*

При предозирание с carbamazepine 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, аномалии в рефлексите (отслабени или усилен рефлекс).

Допълнително могат да се проявят и следните симптоми: тремор, ажитация, 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 carbamazepine с протеините.

#### **5. Фармакологични свойства**



## 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Carbamazepine е производно на иминостилбена. Лекарственото вещество 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 carbamazepine 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.

Carbamazepine се характеризира с антиконвулсивно и психотропно действие.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Основни характеристики при проведените проучвания*

Биологичната наличност на продукта Стазепин (carbamazepine), Polpharma S.A. е изследвана при 10 хоспитализирани пациента, приемали доза от 3 таблетки дневно за период от 6 дни. Серумната концентрация на carbamazepine е определена чрез метода на газовата хроматография. Статистическият анализ на бионаличността на Стазепин на Polpharma S.A. спрямо тази на референтния продукт не е показал значими различия при ниво на достоверност  $<0,05$ .

### *Абсорбция*

Абсорбцията на carbamazepine от стомашно-чревния тракт е бавна, но почти пълна. Пероралната абсорбция е по-бърза при пълен стомах. При приложението на конвенционални таблетки средни пикови плазмени концентрации на непромененото вещество се появяват в рамките на 12 часа след приема на еднократна доза. След приложението на единична доза от 400 mg carbamazepine (2 таблетки) средните пикови концентрации на непроменен карбамазепин в плазмата са около 4.5  $\mu\text{g/ml}$ .

Бионаличността на карбамазепин е между 85-100%.

Средните стойности на характеристиките, определящи бионаличността на продукта Стазепин са както следва:





$C_{\max}$ -7,36 ± 1,63 µg/cm<sup>3</sup>

$t_{\max}$ -5,0 ± 1,63 h;

AUC-121,38 ± 26,34

Приемат на храна не оказва съществено влияние върху скоростта и степента на абсорбция, независимо от дозовата форма на carbamazepine.

Равновесни (стационарни) плазмени концентрации на carbamazepine се постигат в рамките на 1-2 седмици, в зависимост от индивидуалната авто-индукция на carbamazepine и хетеро-индукцията на другите ензим-индуциращи лекарства, както и от състоянието преди лечението, дозировката и продължителността на лечение.

#### *Разпределение*

Carbamazepine се свързва с плазмените протеини от порядъка на 76%. Той се разпределя бързо и постоянно в организма. Карбамазепин епоксид, основният активен метаболит се свързва с плазмените протеини от порядъка на 50%. Той вероятно се подлага на entero-хепатална циркулация. Лекарственото вещество е открито в церебро-спиналната течност в концентрации около 15%, спрямо тези в серума. Основният метаболит – 10,11-епоксид също е намерен в церебро-спиналната течност. Carbamazepine се открива в мозъка, слюнката, дуоденалния сок и жлъчката.

Концентрациите в кърмата са еквивалентни на 60% от съответните плазмени нива у майката. Carbamazepine преминава плацентарната бариера. Обемът на разпределение е 0,79 до 1,4 l/kg, като нарастват след продължително приложение до 0,96 до 2,074 l/kg.

#### *Метаболизъм*

Carbamazepine може да индуцира собствения си метаболизъм. Той се матаболизира в черния дроб по един епоксиден и няколко други пътя, най-важният от които е един, водещ до образуването на 10,11-трансдиолово производно и неговия глюкоронид, като основни метаболити.

Цитохром P450 3A4 е основната изоформа, отговорна за образуването на карбамазепин 10,11-епоксид от carbamazepine. 9-хидрокси-метил-10-карбамилакридид е основният



метаболит свързан в най-малка степен с този метаболитен път. След приема на еднократна перорална доза carbamazepine, около 30% се излъчват в урината, като крайни продукти на епоксидния път.

Карбамазепин също така се инактивира чрез конюгиране и хидроксилиране.

#### *Елиминиране*

Елиминационният полуживот на непроменения carbamazepine варира около 36 часа след приема на еднократна перорална доза, като след многократно приложение той е само 16-24 часа (авто-индукция на чернодробната моно-оксигеназна система), в зависимост от продължителността на лечение. При пациенти приемащи едновременно и други индуктори на чернодробните ензими (напр. фенитоин, фенобарбитон), елиминационният полуживот е от порядъка на 9-10 часа.

Средният елиминационен полуживот на 10, 11-епоксидния метаболит в плазмата е около 6 часа при прием на еднократна перорална доза епоксид.

След приложението на еднократна перорална доза от 400 mg carbamazepine, 72% се отделят с урината, а 28% с фецеса. В урината, около 2% от дозата се възстановява като непроменено лекарство, а около 1% като фармакологично активния 10, 11-епоксиден метаболит.

#### *Характеристики на пациентите*

Равновесните плазмени концентрации на carbamazepine, определени като "терапевтични граници" варират в значителна степен при отделните пациенти; при повече от пациентите е съобщавана граница между 4-12µg/ml, съответстващо на 17-50µmol/l. Концентрациите на carbamazepine 10, 11-епоксид (фармакологично активен метаболит) са около 30% от тези на carbamazepine.

Поради засиленото елиминиране на carbamazepine, децата може да се нуждаят от по-високи дози carbamazepine (в mg/kg) за поддържане на терапевтични концентрации, в сравнение с възрастните.

Няма данни за промяна във фармакокинетиката на carbamazepine при пациенти в напреднала възраст, в сравнение с по-млади индивиди.



Няма данни относно фармакокинетиката на carbamazepine при пациенти с нарушение на чернодробната или бъбречна функция.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Леталните концентрации (перорална LD<sub>50</sub>) са:

- при мишки: 3750 mg/kg;

- при плъхове: 4025 mg/kg

#### *Карциногенност*

Carbamazepine в дози от 25, 75 и 250 mg е даван на плъхове от рода *Sprague-Dawley* в продължение на две години. Това е довело до появата на дозо-зависимо повишение на честотата на хепатоцелуларни тумори у женските плъхове и доброкачествен интерстициално-клетъчен аденом на тестисите при мъжките. Значението на тези данни за човека не е известно (PDR, 1988). Няма съобщения за туморогенни ефекти при хора.

#### *Тератогенност*

Carbamazepine се класифицира като категория "C". Това означава, че проучванията при животни са показали наличието на нежелани ефекти за плода, но не са провеждани контролирани проучвания при жени. При монотерапия с carbamazepine са наблюдавани някои леки малформации, като тези при феталния хиданционен синдром.

При животни (мишки, плъхове и зайци) пероралното приложение на carbamazepine по време на органогенезата е довело до повишаване на ембрионалната смъртност, при дневни дози причиняващи токсичност за майката (над 200mg/kg телесно тегло, дневно или 20 пъти над обичайните дози при човека). При плъхове, са съобщавани няколко случая на аборт при дневни дози 300mg/kg телесно тегло. Близките до термина плодове на плъхове са показали изоставане в развитието при дози, токсични за майката. Няма данни за тератогенен потенциал при трите вида животни, но в едно проучване при мишки, приложението на carbamazepine (40-240 mg/kg телесно тегло, дневно) е довело до появата на дефекти (предимно, дилатация на мозъчните вентрикули в 4,7% от изложените на действието на карбамазепин плодове, в сравнение с 1,3% при контролната група).

#### *Мутагенност*



Бактериалните тестове за мутагенност и проучванията при бозайници не са показали данни за мутагенност при carbamazepine.

## **6. Фармацевтични данни**

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

Всяка таблетка съдържа:

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Картофено нишесте | – 97,5 mg |
| Полисорбат        | – 2,0 mg  |
| Магнезиев стеарат | – 0,5 mg  |

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

Да се съхранява в сухи помещения (защитени от влага), при температура от 25° С, на място защитено от светлина. Лекарствените продукти трябва да се съхраняват на недостъпно за деца място.

### **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.

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

Няма специални изисквания

## **7. Притежател на разрешението за употреба**



Pharmaceutical Works "POLPHARMA" S.A.  
19 Pelpinska Str., 83-200 Starograd Gdanski, Полша

**8. Номер на разрешението за употреба**

Рег. № 20030232

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

Дата на първо разрешаване в Р. България 27.03.2003

**10. Дата на актуализация на текста**

Март 2009 г.

