# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карбамазепин Актавис 200 mg таблетки

Carbamazepin Actavis 200 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg карбамазепин *{carbamazepine).*

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, плоски таблетки, с диаметър 10 mm и делителна черта от едната страна, с бял или почти бял цвят.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

* Епилепсия
* Комплексни или прости парциални пристъпи (със или без загуба на съзнание) със или без вторична генерализация;
* Генерализирани тонично-клонични пристъпи; смесени форми на пристъпи;

Карбамазепин Актавис е подходящ за моно- и комбинирана терапия. Продуктът не е ефективен при абсанси (petit mal) и миоклонични пристъпи.

* Остра мания и поддържащо лечение при биполярни афективни разстройства за превенция и редукция на рецидивите;
* Синдром на алкохолна абстиненция;
* Идиопатична тригеминална невралгия и тригеминална невралгия, дължаща се на мултиплена склероза (типична и атипична). Идиопатична глософарингеална невралгия;
* Болезнена диабетна невропатия;
* Безвкусен диабет - централен тип; полиурия и полидипсия с неврохормонален произход.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Терапията с Карбамазепин Актавис трябва да започне с ниска дневна доза, която постепенно да се повишава на интервали от една седмица до постигане на оптимален ефект.

Терапевтичната доза за пациента трябва да се определи, като се изследва концентрацията му в плазмата, особено ако се използват няколко антиепилептични лекарствени продукти. Терапевтичен ефект се наблюдава, когато плазмената концентрация на карбамазепин в кръвта е 4-12 μg/ml

*Епилепсия*

Препоръчва се, когато е възможно, карбамазепин да се приема като монотерапия. Когато продуктът се прибавя към започната вече антиепилептична терапия, неговото включване трябва да се извърши при запазване или, ако е необходимо, след адаптиране на дозировката на другия противоепилептичен продукт.

Необходимата за пациента доза може да се различава от посочените начални и поддържащи дози (например, когато метаболизмът на лекарствения продукт се ускорява поради ензимна индукция или потенциални взаимодействия при приемане на множество антиепилептични лекарствени продукти).

Лечението трябва да се проследява от лекар с опит в лечението на епилепсия. Препоръчително е да се следват следните препоръки за дозиране, освен ако не е предписано по друг начин.

*Възрастни*

Обикновено лечението започва с дневна доза 200 - 400 mg, един или два пъти дневно, като дозата може да се повишава постепенно до достигане на дневна доза 800 - 1 200 mg, разпределена в два- три приема до постигане на оптимален ефект. Препоръчителната дневна доза на карбамазепин не трябва да надвишава 1 200 mg. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 1 600 mg, тъй като по-високи дози повишават честотата на нежеланите лекарствени реакции. При някои пациенти е необходима доза от 1 600 mg или 2 000 mg.

*Педиатрична популация*

Деца под 4-годишна възраст - препоръчва се лечението да започне с доза от 20 до 60 mg дневно (5 mg/kg телесно тегло), след което дозата трябва да се повишава постепенно с по 20 до 60 mg през ден, докато е достатъчна за постигане на желания ефект. Деца под 4 години първоначално трябва да приемат друга лекарствена форма на карбамазепин, тъй като таблетките карбамазепин от 200 mg не могат да доставят доза от 20-60 mg.

При деца над 4 години лечението започва със 100 mg дневно, последвано от ежеседмично или на всеки два дни увеличение с по 100 mg до постигане на оптималната доза. Въпреки посоченото по- горе, максималната поддържаща дневна доза не трябва да се надвишава.

Поддържаща доза: 10 - 20 mg/kg телесно тегло дневно, както следва:

деца от 1 до 5 години: 200-400 mg дневно

деца от 6 до 10 години: 400-600 mg дневно

деца от 11 до 15 години: 600-1 000 mg дневно

*Идиопатична терминална тригеминална невралгия и тригеминална невралгия вследствие на мултиплена склероза (типична или атипична)*

Началната дневна доза е 200-400 mg, след което дозата се повишава постепенно до постигане на пълно облекчаване на болката (обикновено 3-4 пъти по 200 mg дневно).

След отзвучаване на болката се уточнява минималната ефективна доза чрез постепенно понижаване на дозата.

Някои пациенти могат да бъдат лекувани с редуцирана поддържаща дневна доза, т.е. 400 mg, която трябва да се приема два пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст и пациенти, които са чувствителни към лекарствения продукт първоначално трябва да приемат 100 mg (16 таблетка) 2 пъти дневно.

*Синдром на алкохолна абстинениия*

Началната доза е 200 mg три пъти дневно в първите няколко дни, след което при тежки случаи дозата може да се повиши (до 400 mg 3 пъти дневно). Уместно е прилагането и на седативни

хипнотици. След отзвучаване на острия стадий лечението може да се продължи с карбамазепин като монотерапия.

*Остра мания и профилактика на биполярни афективни разстройства*

Началната доза е 200-400 mg Препоръчителната дневна доза е между 400 и 1 600 mg. Обичайната доза е 400-600 mg, разделена на 2-3 приема.

За да се избегне рецидив на биполярното афективно разстройство, лечението е по-продължително. В изключителни случаи (когато литият не е достатъчен за превенция на биполярно афективно разстройство) карбамазепин се прилага едновременно с литий. В такива случаи, за да се избегне лекарствено взаимодействие, плазмените концентрации на карбамазепин трябва да бъдат под 8 μmg/ml, а литият трябва да се прилага в ниски дози (0,3-0,8 mval/l). Не се разрешава едновременна употреба с невролептици. Невролептици не трябва да се приемат най-малко осем седмици, преди прием на карбамазепин.

При лечение на остра мания дозата се повишава по-бързо, докато при профилактика на биполярно разстройство това се извършва по-бавно, за да се осигури оптимална поносимост.

*Безвкусен диабет - централен тип*

Обичайната дозировка за възрастни е 200 mg 2-3 пъти дневно. При деца дозировката трябва да се намали пропорционално на възрастта и теглото.

*Болезнена диабетна невропатия*

Обичайна дозировка - 200 mg 2-4 пъти дневно.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност*

При пациенти с гломерулна филтрация под 10 mg/min и при пациенти на диализа се препоръчва прилагане на 75% от обичайната терапевтична доза.

Предупреждение

Пациенти с тежки сърдечно-съдови, чернодробни и бъбречни заболявалия и пациенти в старческа възраст трябва да приемат по-ниски дози.

В повечето случаи, ефектът е много добър, ако дневната доза се разпредели на 4-5 единични дози.

Продължителността на лечението зависи от показанията и от отговора на пациента към лекарствения продукт. Строго забранено е да се прекратява употребата на лекарствения продукт без разрешение.

Най-често лечението на епилепсията е продължително. Винаги когато трябва да се прилага карбамазепин, продължителността и прекратяването на лечението се определят от специалист в тази област. Обикновено, възможността за понижаване на дозата или прекратяване на лечението може да се обмисли най-рано 2-3 години след последните гърчове.

При спиране на лечението е необходимо дозата да се понижава постепенно, в продължение на 1-2 години.

По време на лечението е необходимо да се наблюдава и отчита влошаването на показанията на електроенцефалограмата, поради увеличаването на телесното тегло при деца.

При лечението на невралгия е от полза да се приема поддържаща доза за облекчаване на болка в продължение на няколко седмици. Необходимо е внимателно понижаване на дозата на лекарствения продукт, за да се предотврати повторна поява на симптомите. Ако пристъпите на болка рецидивират, те трябва да бъдат лекувани предварително с приемане на поддържаща доза.

При лечение на диабетна невропатична болка и неепилептични гърчове при пациенти с

множествена склероза, указанията са същите, както в случая на невралгия.

Преди да се вземе решение за започване на лечение, пациентите от китайското родословие Нап и Thai, когато е възможно, трябва да бъдат скринирани за наличие на алела HLA-B\*1502, тъй като този алел със сигурност предсказва риска от възникване на синдром на Stevens-Johnson (SJS) в тежка форма, свързан с карбамазепин лечението **(вж. информацията за генетично тестване и кожни реакции в точка 4.4).**

### Начин на приложение

Перорално приложение.

Карбамазепин Актавис може да се приема по време или след хранене с достатъчно количество течност за да се улесни резорбцията и да се избегне дразнене на стомашно-чревния тракт.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към карбамазепин или към други лекарства с подобна структура (напр. трициклични антидепресанти) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
* Атриовентрикуларен (AV) блок.
* Пациенти с анамнеза за супресия на костномозъчната функция.
* Пациенти с анамнеза за чернодробна порфирия (напр. остра интермитентна порфирия, порфирия кутанеа тарда).
* Пациенти с остра чернодробна недостатъчност.
* Не се препоръчва комбинация на карбамазепин с МАО - инхибитори (вж. точка 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Карбамазепин се прилага само след внимателна преценка на съотношението полза/риск от терапията и под строго наблюдение на пациентите с анамнеза за сърдечно-съдово, чернодробно или бъбречно заболяване и с нежелани хематологични реакции към други лекарства или с данни за предшестващо прекъсване на курса на лечение с карбамазепин.

*Хематологични ефекти*

Приложението на карбамазепин се свързва с разнитие на агранулоцитоза и апластична анемия, но поради много ниската честота на тези състояния е трудно да се прецени потенциалният риск.

Общият риск при нелекувана популация се оценява на 4,7 случая на 1 000 000 годишно за развитие на агранулоцитоза и 2,0 случая на 1 000 000 годишно за развитие на апластична анемия.

По време на лечение с карбамазепин може да се наблюдава преходно или постоянно понижение на броя на тромбоцитите или левкоцитите. Преди започване на терапията и периодично след това се провежда изследване на пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцити и по възможност- ретикулоцити и серумно желязо.

Общото състояние на пациента и показателите на пълната кръвна картина трябва да се контролират внимателно, ако по време на лечението броят на левкоцитите или тромбоцитите при пациентите е нисък или се понижава. Лечението с карбамазепин трябва да се преустанови, ако пациентът развие левкопения, която е тежка, прогресивна или е придружена от клинични прояви, като повишена температура или възпалено гърло. Приемането на продукта трябва да се прекрати, ако има доказателства за значима костномозъчна супресия.

Пациентите и техните близки трябва да бъдат уведомени за ранните симптоми на токсичност и потенциални хематологични нарушения, а също и за симптомите на кожни или чернодробни реакции. В случай, че се появят симптоми като треска, зачервяване на гърлото, обрив, афти в устната кухина, лесно образуване на синини, петехии или хеморагична пурпура, пациентът трябва незабавно да се консултира с лекуващия лекар.

*Кожни реакции*

По време на лечение с карбамазепин се съобщава за сериозни, понякога фатални кожни реакции, вкл. токсична епидермална некролиза (TEN) и синдрома на Stevens-Johnson (SJS). В страни с преобладаваща кавказка популация се очаква тези реакции да се наблюдават при 1-6 на 10 000 нови пациенти, но в някои азиатски страни рискът е около 10 пъти по-висок.

Нарастват данните за ролята на различни HLA алели в предразполагането на пациенти към имуномедиирани нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.2).

*HLA-B\*1502 алелът при индивиди от китайското родословие Нап и Thai и други азиатски популации*

Наличието на алела HLA-B\*1502 при индивиди от китайското родословие Наn и Thai показва строга корелация с риска от развитието на тежки дерматологични реакции от типа на синдром на Stevens-Johnson(SJS) при лечение с карбамазепин. При Han и Thai популацията носителите на HLA-B\*1502 са около 10%. Когато е възможно преди началото на терапия с карбамазепин тези пациенти трябва да се скринират за носителство на този алел (вж. точка 4.2). При положителен резултат карбамазепин не трябва да се използва или употребата му се допуска, само в случаите, когато не съществува друга терапевтична алтернатива. При изследваните пациенти с отрицателен резултат за HLA-B\*1502 рискът от развитие на синдром на Stevens-Johnson (SJS) е нисък, но такива реакции, макар и много рядко, все пак могат да възникнат.

Съществуват някои данни, от които се предполага, че и в други азиатски популации съществува повишен риск от поява на сериозни кожни реакции, като TEN/SJS, свързани с карбамазепин лечението. Поради разпространението на този алел в други азиатски популации (например над 15% във Филипините и Малайзия) при най-уязвимите групи от населението се препоръчва генетично тестване за HLA-B\*1502 носителство.

При европейци, африканци, испанското население, японци и корейци разпространението на HLA- В\*1502 алела е незначително (<1%).

*HLA-B\*3101 алелът при европейската и японската популация*

Според някои данни се предполага, че носителството на HLA-A\*3101 при лица с европейски и японски произход е свързано с повишен риск от карбамазепин предизвикани кожни нежелани лекарствени реакции, включително SJS, TEN, лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS), или умерено тежка остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив (вж. точка 4.8).

В отделните етнически групи честотата на HLA-A\* 3101 алела варира в широки граници. Носителство на HLA-A\*3101 алел се наблюдава при 2 до 5% от европейските популации и около 10% в японската популация.

Наличието наНLА-А\*3101 алел може да увеличи риска от карбамазепин предизвикани кожни реакции (предимно умерено тежки) от 5,0% в общата популация до 26,0% сред лицата с европейски произход, докато отсъствието му може да намали риска от 5,0% до 3,8 %.

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

При пациентите с европейски или японски произход, носители на НLА-А\* 3101 алел,

карбамазепин може да се употребява, ако ползата от лечението надвишава риска.

При употреба на карбамазепин са наблюдавани животозастрашаващи кожни реакции - синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN).

Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за поява на кожни реакции. Най-висок риск за възникване на SJS или TEN съществува в рамките на първите седмици от лечението.

Ако са налице симптоми или признаци на SJS или TEN (например прогресивен кожен обрив, често с мехури или лезии по лигавиците), терапията с карбамазепин трябва да се преустанови.

Най-добри резултати в овладяването на SJS и TEN се постигат при ранна диагностика и незабавно преустановяване на всички заподозрени лекарства. Ранното прекратяване на терапията се свързва с по-добра прогноза.

Ако при пациента се наблюдава SJS или TEN след употреба на карбамазепин, никога не трябва да се прилага повторно лечение с карбамазепин.

Могат да настъпят леки кожни реакции (макулозен или макулопапулозен екзантем), които най- често са преходни и не представляват опасност. Обикновено отзвучават за няколко дни/седмици, или в хода на лечението, или при понижаване на дозата. Тъй като понякога е трудно да се разграничат ранните признаци на сериозните кожни реакции от тези на лекостепенниге преходни реакции, пациентът трябва да се наблюдава внимателно и при влошаване на симптомите лечението с карбамазепин незабавно се прекратява.

*Свръхчувствителност*

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

При поява на признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност, приложението на карбамазепин трябва да се прекрати незабавно.

Пациенти, показали реакции на свръхчувствителност към карбамазепин, трябва да бъдат информирани, че приблизително 25-30% от тях могат да развият реакции на свръхчувствителност към окскарбазепин.

Възможна е кръстосана реакция на свръхчувствителност между карбамазепин и фенитоин.

*Чернодробна функция*

Преди започване на лечение с карбамазепин и периодично след това трябва да се изследва чернодробната функция, особено при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване и пациенти в старческа възраст. Терапията трябва да се преустанови веднага след установяване на чернодробна дисфункция или при проява на активно чернодробно заболяване.

Някои функционални чернодробни изследвания могат да покажат абнормни стойности при пациентите, получаващи карбамазепин, най-вече стойностите на гама-глутамил трансферазата. Това, вероятно, се дължи на чернодробна ензимна индукция и може да доведе до умерено повишаване на алкалната фосфатаза. Такова повишаване на чернодробния метаболизъм не е показание за спиране на лечението с карбамазепин.

Много рядко могат да настъпят тежки чернодробни реакции. Развитието на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция или на активно чернодробно заболяване налага спешна преоценка на състоянието и лечението с карбамазепин трябва да бъде преустановено до приключване на оценката.

*Бъбречна функция*

Преди началото и периодично по време на терапията с карбамазепин се препоръчва пълен анализ на урината и определяне на уреята в кръвта.

*Епилептични пристъпи*

Карбамазепин Актавис трябва да се прилага внимателно при пациенти със смесен тип епилепсия, която включва абсанси, както типични, така и атипични. При всички тези състояния карбамазепин може да изостри пристъпите. В тези случаи приложението на продукта трябва да се преустанови.

*Суицидни мисли и поведение*

Суицидни мисли и поведение са докладвани при пациенти, лекувани с антиепилептични продукти при различни показания. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептичните лекарствени средства също показва леко повишен риск от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при прием на карбамазепин. По тази причина пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на суицидна идеация и поведение и да се предприема съответното лечение. Пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да се посъветват да потърсят медицински съвет и помощ в случай на поява на признаци на суицидни мисли и поведение.

*Преустановяване на лечението и понижаване на дозата*

Внезапното спиране на лечението с карбамазепин може да предизвика гърч. При необходимост от внезапно преустановяване на терапията с продукта при пациенти с епилепсия, преминаването към новият антиепилептичен лекарствен продукт трябва да се извърши при едновременен прием и на друго, подходящо лекарство (напр. диазепам i.v./ректално или фенитоин i.v).

*Ендокринни ефекти*

Поради ензимната индукция, карбамазепин може да компрометира терапията с естроген и/или прогестерон- съдържащи продукти. Това може да доведе до намалена ефективност на контрацепцията, кървене, зацапване или рецидив на симптомите.

Пациентите, които приемат карбамазепин и които се нуждаят от хормонална контрацепция, трябва да приемат лекарство, съдържащо не по-малко от 50 μg естроген или да използват друг алтернативен, нехормонален метод на контрацепция.

*Наблюдение на плазмените концентрации*

Въпреки че зависимостта между дозата и плазмените концентрации на карбамазепин, както и между плазмените концентрации и клиничната ефикасност и поносимост е слабо изразена, проследяването на плазмените концентрации може да бъде полезно при следните ситуации: значимо увеличение на честотата на епилептичните пристъпи, за установяване на съдействието на пациента към провежданото лечение; при лечение на деца и юноши; при съмнения за нарушения в резорбцията; при съмнения за токсичност, когато се прилага повече от един лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

*Антихолинергични ефекти*

Карбамазепин притежава лека антихолинергична активност, следователно пациентите с повишено вътреочно налягане трябва да бъдат предупредени за това действие и да бъдат наблюдавани по време на лечението (вж. точка 4.8).

*Психични ефекти*

Възможността за активиране на латентна психоза и поява на обърканост и възбуда при пациенти в старческа възраст трябва да се вземат под внимание.

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

Цитохром Р450 ЗА4 (CYP ЗА4) е основният ензим, катализиращ образуването на активния матаболит карбамазепин-10,11-епоксид.

Едновременното приложение с инхибитори на CYP ЗА4, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на карбамазепин и да предизвика нежелани лекарствени реакции. Едновременното приложение на индуктори на CYP ЗА4 може да повиши степента на метаболизъм на карбамазепин, което води до потенциално намаление на плазмените концентрации на карбамазепин и терапевтичния ефект.

Преустановяването на приема на индукторите на CYP ЗА4, може да намали степента на метаболизъм на карбамазепин, което води до покачване на плазмените му концентрации. Карбамазепин е силен индуктор на CYP ЗА4 и други ензимни системи в черния дроб, участващи в реакциите на фаза I и фаза II на метаболизма и по тази причина може да намали плазмените концентрации на лекарства, които се метаболизират главно от CYP 3А4.

*Вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на карбамазепин:*

Тъй като повишените плазмени концентрации на карбамазепин могат да доведат до появата на нежелани лекарствени реакции (напр. замаяност, сънливост, атаксия, диплопия), дозата на карбамазепин трябва да бъде подходящо коригирана и/или плазмените концентрации да се мониторират при едновременна употреба със следните лекарства:

* Антитуберкулозни средства: изониазид;
* Сърдечно-съдови лекарства: верапамил, дилтиазем;
* Антивирусни: протеазни инхибитори за лечение на СПИН (ритонавир);
* Противовъзпалителни средства: декстропропоксифен;
* Антидепресанти: флуоксетин, флувоксамин, тразодон;
* Гастроинтестинални продукти: циметидин, омепразол;
* Инхибитори на карбоанхидразата: ацетазоламид;
* Андрогени: даназол;
* Антиепилептици: вигабатрин;
* Макролидни антибиотици: (напр. еритромицин, кларитромицин);
* Антимикотици: азоли (напр. итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол);
* Антихистамини: лоратадин;
* Антипсихотици: оланзапин;
* Други взаимодействия: сок от грейпфрут, никотинамид (при възрастни, само във високи дози).

При повишени плазмени концентрации на карбамазепин-10,11-епоксид може да се наложи адаптиране на дозата на карбамазепин и/или проследяване на нивата на лекарствения продукт в плазмата, когато се прилага едновременно със следните продукти: кветиапин, примидон.

*Вещества, които могат да понижат плазмените концентрации на карбамазепин*

При едновременна употреба с изброените продукти може да се наложи адаптиране на дозата на карбамазепин:

* Антиепилептични средства: фенобарбитал, фенитоин, примидон, и въпреки частично противоречивите данни, вероятно към тази група принадлежи клоназепам;
* Антинеопластични средства: цисплатин или доксорубицин;
* Антитуберкулозни средства: рифампицин;
* Бронходилататори и антиастматични средства: теофилин, аминофилин;
* Дерматологични средства: изотретиноин;
* Други взаимодействия: растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (HyperiCum Perforatum).

Мефлокин може да антагонизира антиепилептичния ефект на карбамазепин, което ще наложи коригиране дозата на последния.

*Ефекти на карбамазепин върху плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарства* Карбамазепин може да понижи в по-малка или по-голяма степен плазмените концентрации или дори да неутрализира действието на редица лекарства. Може да се наложи адаптиране на дозата на следните продукти:

* Тироидни продукти: левотироксин;
* Антиепилептици: клобазам, клоназепам, етосукцимид, примидон, валпроева киселина, ламотригин, окскарбазепин, топирамат, тиагабин;
* Анксиолитици: алпразолам;
* Кортикостероиди: дексаматазон;
* Имуносупресори: циклоспорин;
* Сърдечно-съдови лекарства: дигоксин, дихидропиридинови производни (фелодипин, израдипин);
* Антибиотици: доксициклин;
* Антивирусни лекарства: протеазни инхибитори за лечение на СПИН (напр. индинавир, ритонавир, секвинавир);
* Антипсихотици: клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, халоперидол;
* Антидепресанти: бупропион, циталопрам, тразодон, трициклични антидепресанти (напр. имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин)
* Аналгетици и противовъзпалителни средства: метадон, парацетамол, трамадол;
* Перорални антикоагуланти: варфарин, аценокумарол;
* Антимикотици: итраконазол;
* Антинеопластични продукти: иматиниб;
* Бронходилататори: теофилин;
* Контрацептиви: хормонални продукти, съдържащи естрогени и/или прогестерон (необходимо е да се намерят алтернативни контрацептивни методи);
* Други лекарствени взаимодействия: лекарства, съдържащи естрогени и/или прогестерон (напр. гестринон, тиболон, торемифен)

Съществуват данни за повишение или намаление на плазмените концентрации на фенитоин при приложение на карбамазепин и в редки случаи повишение на плазмените концентрации на мефенитоин.

*Комбинации, които изискват специално внимание*

Едновременната употреба на карбамазепин и изониазид може да доведе до повишена честота на изониазид-индуцирана хепатотоксичност.

Комбинирането на карбамазепин и литий може да доведе до повишена невротоксичност, въпреки че плазмените концентрации на лития са в рамките на терапевтичните граници. Едновременното приложение на карбамазепин и невролептици (халоперидол, тиоридазин) или метоклопрамид може да доведе до повишена честота на неврологичните нежелани лекарствени реакции.

Употребата на карбамазепин не се препоръчва в комбинация с MAO-инхибитори. Приемът на МАО-инхибиторите трябва да се преустанови поне за 2 седмици или повече, ако клиничното състояние го позволява, преди приложението на карбамазепин.

Едновременното лечение с карбамазепин и някои диуретици (хидрохлортиазид, фуроземид) може да доведе до симптоматична хипонатриемия.

Карбамазепин може да антагонизира ефектите на недеполяризиращите миорелаксанти (напр. панкуроний). Може да се наложи повишаване на тяхната доза и стриктно мониториране на пациентите, поради възможността за по-бързо от очакваното възстановяване от невромускулната блокада.

Карбамазепин, подобно на другите психоактивни вещества, може да намали поносимостта към алкохол. Препоръчително е пациентите на терапия с карбамазепин да се въздържат от употреба на алкохол.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

При животни (мишки, плъхове и зайци) пероралното приложение на карбамазепин по време на органогенезата води до повишена смъртност на ембрионите при дневни дози, токсични за майката (над 200 mg/kg телесно тегло дневно, т.е. 20 пъти над обичайната доза при човек). При плъховете съществуват данни за аборт при 300 mg/kg телесно тегло дневно. Няма дани за тератогенен потенциал при трите изследвани животински вида, но в едно проучване с мишки, карбамазепин (40-240 mg/kg телесно тегло дневно, перорално) причинява дефекти (основно дилатация на мозъчните вентрикули при 4,7% от изложените на веществото фетуси, в сравнение с 1,3% при контролната група).

Да се има предвид следната информация:

* Бременните жени с епилепсия трябва да се лекуват с особено внимание.
* Ако жена, приемаща карбамазепин забременее или планира да забременее, или ако по време на бременност възникне необходимост от започване на терапия с продукта, е необходима консултация със специалист и много внимателно трябва да се преценят потенциалните ползи от лечението и възможните рискове, особено през първите три месеца от бременността. -По време на бременност антиепилептичното лечение не трябва да се прекъсва, тъй като влошаването на състоянието може да бъде вредно както за майката, така и за плода.
* Препоръчва се приложение на минимални ефективни дози и мониториране на плазмените концентрации.
* Децата на майки, страдащи от епилепсия, лекувани с антиепилептични лекарства, са по- склонни към нарушения в развитието, включително малформации. Твърде вероятно е карбамазепин, подобно на другите основни антиепилептични лекарствени продукти, също да увеличи този риск, независимо, че липсват сигурни данни от контролирани проучвания при монотерапия с лекарството. Съществуват съобщения за нарушения в развитието и малформации, включително спина бифида, както и други вродени аномалии, като кранио- фациални дефекти, сърдечно-съдови малформации, хипоспадия и аномалии на различни органи и системи, свързани с приложението на карбамазепин.
* Рискът от вродени дефекти се увеличава с коефициент 2 или 3 при деца на майки, лекувани с антиепилептични средства. Най-често съобщаваните дефекти са заешка устна, сърдечно­съдови малформации и дефекти на невралната тръба.
* При жени в репродуктивна възраст карбамазепин трябва да се предписва по възможност като монотерапия, тъй като рискът от поява на вродени аномалии в потомството на жени, лекувани с комбинирана антиепилептична терапия, е по-голям, в сравнение с тези, приемащи само един лекарствен продукт.
* Пациентите трябва да се консултират относно вероятността за повишен риск от малформации и да им се предостави възможност за пренатален скрининг.
* При бременни жени може да се развие недостиг на фолиева киселина, който може допълнително да се задълбочи при приложение на антиепилептични лекарства и да доведе до повишена честота на вродени малформации у плода. В тези случаи се препоръчва приемане на допълнителни количества фолиева киселина преди и по време на бременността.
* С цел предотвратяване нарушенията в кръвосъсирването при новородените, се препоръчва приложението на витамин К1, както при майката в последните седмици на бременноста, така и при новороденото.
* Има данни за няколко случая на епилептични гърчове и/или респираторна депресия при новороденото, свързани с прием на карбамазепин едновременно с други антиепилептични лекарствени продукти от майката. Също са докладвани няколко случая на повръщане, диария и/или нежелание за хранене при новородени от майки, приемащи карбамазепин. Тези симптоми представляват синдром на абстиненция при новороденото.

### Кърмене

Карбамазепин преминава в майчиното мляко (около 25-60% от плазмените концентрации). Необходимо е да се прецени съотношението между ползата от кърменето спрямо възможността от поява на нежелани реакции при кърмачето. Майките, приемащи карбамазепин, могат да кърмят, но децата трябва да се проследяват за възможни нежелани реакции (напр. повишена сънливост, алергични кожни реакции).

### Фертилитет

Има много редки съобщения за нарушения на мъжкия фертилитет и/или аномалии в сперматогенезата.

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

Способността на пациентите за реакция може да се наруши поради световъртеж и повишена сънливост, дължащи се на карбамазепин. Тези нежелани реакции се наблюдават, най-често, в началото на лечението или при прием на високи дози. Необходимо е повишено внимание при шофиране или работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В началото на терапията с карбамазепин, ако началните дози са много високи или при пациенти в старческа възраст, много често или често могат да възникнат следните нежелани реакции - от страна на ЦНС (световъртеж, главоболие, атаксия, сънливост, умора, диплопия), гастроинтестинални смущения (гадене, повръщане), както и кожни алергични реакции. Дозозависимите нежелани реакции обикновено отзвучават спонтанно след няколко дни или след постепенно понижаване на дозата. Нежеланите реакции от страна на ЦНС могат да се проявят при относително предозиране на продукта или при значителни флуктуации в плазмените концентрации. В тези случаи се препоръчва мониторинг на плазмените концентрации.

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по системо-органни класове и по честота. Според честотата се определят като: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Много чести - левкопения;

Чести- тромбоцитопения, еозинофилия;

Редки - левкоцитоза, лимфаденопатия, дефицит на фолиева киселина;

Много редки - агранулоцитоза, апластична анемия, панцитопения, придобита (чиста) аплазия на еритроцитите, анемия, мегалобластна анемия, остра интермитентна порфирия, порфирия кутанеа тарда, ретикулоцитоза, възможно е да се развие хемолитична анемия.

*Нарушения на имунната система*

Редки - мултиорганна свръхчувствителност от забавен тип стреска, кожни обриви, васкулит, лимфаденопатия, псевдолимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепатоспленомегалия, отклонения от нормалните стойности на чернодробните функционални изследвания, в различни комбинации. Други органи също могат да бъдат засегнати (напр. бели дробове, бъбреци, панкреас,миокард, дебело черво);

Много редки - асептичен менингит с миоклонус и периферна еозинофилия, анафилактична реакция, ангионевротичен едем.

*Нарушения на ендокринната система*

Чести - оток, задържане на течности, повишение на теглото, хипонатриемия и понижен плазмен осмоларитет, дължащ се на ефект, подобен на действието на АДХ (антидиуретичен хормон), който може да доведе, в редки случаи, до водна интоксикация, придружена от летаргия, повръщане, главоболие, обърканост, неврологични отклонения.

Много редки - увеличение на пролактина със или без клинични прояви като галакторея, гинекомастия, абнормни тироидни функционални изследвания: понижение на L-тироксина (свободен тироксин, тироксин, трийодтиронин) и повишение на ТСХ (тиреоид-стимулиращия хормон) в кръвта, обикновено без клинични прояви, нарушения на костния метаболизъм (понижение на плазмения калций и 25-хидроксихолекалциферола), водещо до остеомалация/остеопороза, повишени стойности на холестерола, вкл. HDL-холестерола и триглицеридите.

*Психични нарушения*

Редки - халюцинации (зрителни и слухови), депресия, анорексия, агресивно поведение, тревожност, обърканост;

Много редки - реактивна психоза.

*Нарушения на нервната система*

Много чести - замаяност, атаксия, сънливост, умора;

Чести - главоболие;

Нечести - абнормни неволеви движения (тремор, астериксис, дистония, нистагьм;

Редки - орофациална дискинезия, нарушения в речта (дизартрия, неясен говор), хореиформени движения, периферна невропатия, парестезии;

Много редки - вкусови нарушения, невролептичен малигнен синдром.

*Нарушения на очите*

Чести - диплопия, акомодационни нарушения (напр. замъглено зрение) Редки - окуломоторни нарушения

Много редки - помътняване на лещата, конюнктивит, покачване на вътреочното налягане.

*Нарушения на ухото и лабиринта*

Много редки - слухови нарушения като тинитус, хиперакузис, хипоакузис, промяна в усещането за сила на звука.

*Сърдечно-съдови нарушения*

Редки - нарушения в сърдечната проводимост, хипертония или хипотония;

Много редки - брадикаолия. аритмия, AV-блок със синкоп, циркулаторен колапс, застойна сърдечна недостатъчност, утежняване на исхемична болест на сърцето, тромбофлебит, тромбемболизъм (напр. белодробен тромбемболизъм).

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Много редки - белодробна свръхчувствителност, характеризираща се с треска, диспнея, пневмонит или пневмония.

*Стомашно-чревни нарушения*

Много чести - гадене, повръщане;

Чести - сухота в устата;

Нечести - диария, запек;

Редки - болка в областта на корема;

Много редки - глосит, стоматит, панкреатит.

*Хепатобилиарни нарушения*

Много чести — повишени стойности на ГГТ (гама-глутамил трансферазата), обикновено без клинично значение;

Чести - повишение на серумната алкална фосфатаза;

Нечести - повишение на трансаминазите;

Редки - хепатит от холестатичен, паренхиматозен (хепатоцелуларен) или смесен тип, жълтеница; Много редки - граиуломатозен хепатит, чернодробна недостатъчност.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много чести - алергичен дерматит, уртикария;

Нечести - ексфолиативен дерматит, еритродерма;

Редки - системен лупус еритематодес, пруритус;

Тежки кожни нежелани лекарствени реакции (SCARs): има съобщения за синдром на Стивънс- Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.4)

Много редки - синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, реакция на фоточувствителност, еритема мултиформе, еритема нодозум, промени в кожната пигментация, пурпура, акне, хиперхидроза, косопад, хирзутизъм.

Съществуват все повече доказателства относно връзката между генетичните маркери и появата на кожни НЛР, като SJS, TEN, DRESS, AGEP и макулопапулозен обрив. Съобщава се, че при пациенти с японски и европейски произход тези реакции са свързани с употребата на карбамазепин и носителството на HLA-A \* 3101 алел. Доказано е, че друг маркер - HLA-B \* 1502 е тясно свързан със SJS и TEN сред лицата от Нап китайски и Thai произход и някои други азиатци (за допълнителна информация вж. точки 4.2 и 4.4).

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Много редки - артралгия, мускулни болки, мускулни спазми.

При пациенти, които провеждат продължително лечение с карбамазепин има съобщения за намалена костна минерална плътност, остеопения, остеопороза и фрактури. Механизмът, по който карбамазепин засяга костния метаболизъм не е определен.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Много редки - интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност (албуминурия, хематурия, олигурия, повишение на кръвната урея/азотемия), често уриниране, задръжка на урина.

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Много редки - сексуална дисфункция/импотентност, абнормна сперматогенеза (с намален брой и/или понижена подвижност на сперматозоидите).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8,1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

### Признаци и симптоми

Признаците и симптомите на предозиране с карбамазепин обикновено са от страна на ЦНС, сърдечно-съдовата и дихателната система.

*Централна нервна система*

Потискане на ЦНС, дезориентация, сънливост, възбуда, халюцинации, кома; замъглено зрение, неясен говор, дизартрия, нистагъм, атаксия, дискинезия, начална хиперрефлексия, късна хипорефлексия; гърчове, психомоторни нарушения, миоклонус, хипотермия, мидриаза.

*Дихателна система*

Потискане на дишането, белодробен оток.

*Сърдечносъдова система*

Тахикардия, хипотония, понякога хипертония, проводни нарушения с разширяване на QRS- комплекса; синкоп в резултат на сърдечен арест.

*Гастроинтестинален тракт*

Повръщане, забавено стомашно изпразване, намален чревен мотилитет.

*Бъбречна функция*

Ретенция на урината, олигурия или анурия, ретенция на течности, водна интоксикация, дължаща се на АДХ-подобния ефект на карбамазепин.

*Лабораторни находки*

Хипонатриемия, възможна метаболитна ацидоза, възможна хипергликемия, повишена мускулна креатинфосфокиназа.

### Лечение

Няма специфичен антидот.

Мерките трябва да бъдат съобразени с клиничното състояние на пациента; препоръчва се хоспитализация. Определят се плазмените концентрации, за да се потвърди интоксикацията с карбамазепин и да се установи степента на предозиране.

Евакуация на стомашното съдържимо, лаваж и приложение на активен въглен. Забавянето на евакуацията на стомашното съдържимо може да доведе до забавяне на резорбцията, което да предизвика рецидив по време на възстановителния период след интоксикацията. Необходимо е поддържащо лечение в интензивно отделение с мониторинг на сърдечната функция и внимателна корекция на нарушеното електролитно равновесие.

Специални препоръки

*Хипотония:* i.v. приложение на допамин или добутамин

*Нарушения в сърдечния ритъм:* индивидуален подход.

*Гърчове:* приложение на бензодиазепин (диазепам) или друг антиконвулсант (фенобарбитал), но с повишено внимание поради увеличена възможност за потискане на дишането. Може също да се приложи и паралдехид.

*Хипонатриемия (водна интоксикация):* ограничаване на течностите и внимателна i.v. инфузия на 0,9% NaCl. Тези мерки могат да са полезни за предотвратяване на мозъчни увреждания.

Препоръчва се хемоперфузия и прилагане на активен въглен. Съществуват данни за неефективност на форсираната диуреза, хемодиализата и перитонеалната диализа. Възможно е да настъпи рецидив и задълбочаване на симптоматиката на втория и третия ден след предозирането, поради забавена резорбция.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептично, невротропно и психотропно средство, АТС код: N03AF01.

Дибензазепиново производно.

Антиепилептичният спектър на действие обхваща: парциални гърчове (прости и комплексни) с или без вторична генерализация, генерализирани тонично-клонични гърчове, както и комбинация от тези видове пристъпи.

Механизмът на действие на карбамазепин е проучен само частично. Изглежда той стабилизира свръхактивните невронни мембрани, инхибира вторичния невронен потенциал и намалява разпространението на възбудни импулси в синапса. Възможно е основният механизъм на действие да е предотвратяване на повтаряемото провокиране на натрий-зависимите акционни потенциали при деполяризирани неврони чрез волтаж-зависима блокада на натриевите канали.

Намаленото освобождаване на глутамат и стабилизирането на невронните мембрани обуславят противоепилептичното действие, а потискащото действие - върху допамин и норадреналин- антиманийните свойства на карбамазепин.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Карбамазепин се резорбира бавно. Степента на резорбция варира значително, въпреки че карбамазепин се резорбира напълно в стомашно-чревния тракт. Много по-висока бионаличност се наблюдава, когато таблетката се приема по време на хранене. Прилагането на антиацидни средства няма ефект върху бионаличността. След единична начална доза най-високи плазмени концентрации се достигат средно след 6 часа (2-24 часа). В резултат на „самоиндукция” по време на продължително прилагане се наблюдава повишена елиминация.

### Разпределение

Свободният карбамазепин в плазмата е около 25%. Свързването с плазмените протеини е 55-59% при деца и 76% при възрастни.

### Биотрансформация

Карбамазепин се метаболизира в черния дроб. Той се метаболизира до 10,11 -епоксид, трансидол и производни на хидроксиметил акридан. Активният метаболит на карбамазепин е 10,11- епоксидекарбамазепин, който притежава антиепилептично, антиневралгично и антидепресантно действие.

### Елиминиране

Чрез бъбреците се елиминират 72% от карбамазепин и 28% с фецеса.

При продължителна употреба метаболитите се увеличават до 35%.

След приемане на единична доза времето на полуживот е 35 часа, а след продължително приложение -11 до 27 часа.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Терапевтичните концентрации са между 6 и 12 μg/ml, но се наблюдават значителни вариации. При концентрации над 9 μg/ml, могат да се развият нежелани лекарствени реакции.

Началото на терапевтичен ефект настъпва по различно време при различните пациенти: в случаите на антиепилептична активност - от няколко дена до месец; за антиневралгична активност - от 8 до 72 часа и за антипсихотична активност - от 7 до 10 дена.

Карбамазепин преминава плацентарната бариера в рамките на 30-60 min и се разпределя в тъканите на плода.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

При плъхове, третирани с карбамазепин в продължение на 2 години, с дози от 25, 75 и 250 mg/kg/дневно, се наблюдава повишена честота на хепатоцелуларни тумори у женските животни и доброкачествени интерстициалноклетьчни аденоми в тестисите на мъжките животни. Изследванията за мутагенност при бактерии и бозайници са показали негативни резултати.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД

у л.” Атанас Дуков” № 29

1407 София, България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. № 20000456

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

Дата на първо разрешаване: 03.08.2000 г.

Дата на последно подновяване: 13.12.2010 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА