

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Finlepsin 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Finlepsin 200 mg tabletes:
viena tablete satur 200 mg karbamazepīna (*carbamazepinum*).

Palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Epilepsija:
 - vienkāršas mazās/parciālās lēkmes (fokālas lēkmes),
 - mazās/parciālās lēkmes ar kompleksiem simptomiem (psihomotoras lēkmes),
 - lielās lēkmes (*grand mal*), it īpaši fokālas ģenēzes (lielās lēkmes miegā, difūzas lielās lēkmes),
 - jauktas epilepsijas formas;
 - Trīszaru nerva neiralģija;
 - Genuīna glosofaringeāla neiralģija;
 - Diabētiska neiropātija ar sāpēm;
 - Ne-epileptiskas lēkmes multiplās sklerozes gadījumā, piemēram, trīszaru nerva neiralģija, toniskas spazmas, paroksizmāla dizartrijs un ataksija, paroksizmāla parestēzija un sāpju lēkmes;
 - Lēkmju profilakse, ārstējot alkohola abstinences sindromu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms lēmuma pieņemšanas par ārstēšanu ar karbamazepīnu ķīniešu (*Han Chinese*) un taizemiešu (*Thai*) izcelsmes personām, kad vien iespējams jāveic HLA – B* 1502 alēles skrīnings, jo šās alēles esamība ir stingrs priekšnosacījums Stīvensa-Džonsona sindroma riskam, ko saista ar karbamazepīna lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ar karbamazepīnu jāsāk individuāli, atkarībā no slimības veida un smaguma pakāpes. Pēc tam devu lēnām palielina līdz optimālai balstdevai.

Dienas devu parasti sadala vairākās reizes devās.

Kopējās karbamazepīna dienas devas diapazons parasti ir 400-1200 mg robežās.

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 1600 mg karbamazepīna, jo lielākām devām ir tendence radīt vairāk blakusparādību.

It īpaši kombinētas terapijas gadījumā terapeitiskā deva jānosaka atkarībā no zāļu līmeņa plazmā,

ņemot vērā zāļu efektivitāti. Praksē novērotais karbamazepīna līmeņa terapeitiskais diapazons ir no 4 līdz 12 µg/l.

Atsevišķos gadījumos nepieciešamā deva var ievērojami atšķirties no minētajām sākuma un balstdevām (iespējams, metabolisma paātrināšanās rezultātā enzīmu indukcijas vai zāļu mijiedarbības dēļ kombinētas terapijas gadījumā).

Kā pretepilepsijas līdzekli Finlepsiņ varam lietot vienu pašu (monoterapijas veidā). Ārstēšana jānovēro pieredzējušam speciālistam.

Mainot terapiju uz Finlepsiņ, iepriekšējā pretepilepsijas līdzekļa deva ir jāsamazina pakāpeniski.

Epilepsijas pretkrampju terapijā ir ieteicamas šādas devas:

	Sākusdeva /dienā	Balstdeva/dienā
Pieaugušajiem	1x 200 mg	3 x 200-400 mg
Bērniem*	Skatīt piezīmi	
1-5 gadu vecumā	1-2 x 100 mg	1-2 x 200 mg
6-10 gadu vecumā	2 x 100 mg	3 x 200 mg
11-15 gadu vecumā	2-3 x 100 mg	3x 200-400 mg vai 3-5 x 200 mg

** Piezīme*

Bērniem līdz 3 gadu vecumam maksimālā dienas deva ir 200 mg.

Bērniem līdz 4 gadu vecumam ārstēšanu varam sākt ar 20-60 mg dienā. Šo dienas devu katru otro dienu var palielināt par 20-60 mg dienā, līdz tiek sasniegta optimālā deva. Tomēr nedrīkst pārsniegt iepriekš minēto devu diapazonu. Ņemot vērā klīnisko pieredzi, bērniem pēc 4 gadu vecuma sākusdeva var būt 100 mg dienā. Terapeitiski varam sasniegt šo dienas devu katru otro dienu vai reizi nedēļā var palielināt par līdz 100 mg dienā. Tomēr nedrīkst pārsniegt iepriekš minēto devu diapazonu.

Ieteicamās devas

Epilepsija

Pieaugušo sākusdeva 1-2 Finlepsiņ tabletes (200-400 mg karbamazepīna dienā) lēni jāpalielina līdz balstdevai 4-6 Finlepsiņ tabletēm (800-1200 mg karbamazepīna dienā).

Balstdeva bērniem parasti ir vidēji līdz 10-20 mg/kg ķermeņa masas dienā. Ieteicamo devu shēmu skatīt augstāk.

Trīszaru nerva neiralģija, genuīna glosfaringeāla neiralģija

No sākusdevas 1-2 Finlepsiņ tabletēm (200-400 mg karbamazepīna), ko lieto vienu reizi dienā vai 2 reizes devās, dienas devu palielina līdz 2-4 devām pa 1 Finlepsiņ tabletei (400-800 mg karbamazepīna), līdz sāpes izzūd. Dažos gadījumos ārstēšanu var turpināt ar samazinātu balstdevu – 1 Finlepsiņ tableti 2 reizes dienā (400 mg karbamazepīna).

Gados vecākiem un jutīgiem pacientiem sākusdeva ir ½ Finlepsiņ tabletes 2 reizes dienā (200 mg karbamazepīna).

Diabētiskas neiropātijas izraisītu sāpju gadījumā

Vidējā dienas deva ir 1 Finlepsiņ tablete 3 reizes dienā (600 mg karbamazepīna). Izņēmuma gadījumos dienas devu var palielināt līdz 2 Finlepsiņ tabletēm 3 reizes dienā (1200 mg karbamazepīna).

Ne-epileptiskas lēkmes multiplās sklerozes gadījumā

Vidējā dienas deva ir 1 Finlepsiņ tablete 2-4 reizes dienā (400-800 mg karbamazepīna).

Lēkmju profilakse, ārstējot alkohola abstinences sindromu stacionārā

Vidējā dienas deva ir 1 Finlepsin tablete 3 reizes dienā (600 mg karbamazepīna). Smagos gadījumos pirmajās dienās devu var palielināt līdz 2 Finlepsin tabletēm 3 reizes dienā (1200 mg karbamazepīna).

Nav ieteicams kombinēt Finlepsin ar sedatīviem un miega līdzekļiem. Tomēr, ja nepieciešams, atbilstoši klīniskajai ainai Finlepsin var kombinēt ar citām alkohola abstinences sindroma terapijā izmantojamām vielām.

Regulāri jākontrolē karbamazepīna līmenis asinīs. CNS un veģetatīvu blakusparādību dēļ (abstinences simptomus skatīt apakšpunktā 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”) ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Piezīme: pacientiem ar smagām sirds un asinsrites sistēmas slimībām, aknu un nieru slimībām, kā arī gados vecākiem pacientiem ir indicētas mazākas devas.

Lietošanas veids un metode

Tabletes ir pārdalāmas un lietojamas ēdienreizes laikā vai pēc tās, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu (piemēram, glāzi ūdens).

Ir konstatēts, ka dažos gadījumos īpaši efektīva ir dienas devas sadalīšana 4-5 reizes devās.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no indikācijām un no pacienta individuālās atbildes reakcijas. Nekādā gadījumā pacients nedrīkst patvaļīgi pārtraukt zāļu lietošanu.

Terapijas ilgums ir individuāls, un to nosaka ārstējošais ārsts.

Pretepilepsijas terapija vienmēr ir ilgstoša terapija. Stabilizācijas, ārstēšanas ilguma un Finlepsin lietošanas pārtraukšanas jautājumi individuāli ir jāizlemj epilepsijas ārstēšanā pieredzējušam speciālistam. Devas samazināšanu un zāļu lietošanas pārtraukšanu var apsvērt ne agrāk kā pēc tam, kad pacientam lēkmes nav bijušas 2-3 gadus.

Lai pārtrauktu terapiju, deva pakāpeniski jāsamazina 1-2 gadu laikā. Jāņem vērā ķermeņa masas palielināšanās bērniem – devas pielāgošanas vecumam vietā tiem jāļauj „izaugt” no devas/kg ķermeņa masas shēmas; pie tam nedrīkst pasliktināties EEG atrade.

Ārstējot neiralģiju, vairākas nedēļas jālieto balstdeva, kas vēl ir pietiekama sāpju novēršanai.

Piesardzīgi samazinot devu, pārļiecinās, vai ir iestājusies spontāna remisija.

Ja sāpju lēkmes atkārtojas, terapija jāturpina, lietojot sākotnējo balstdevu.

Attiecībā uz ārstēšanas ilgumu diabētiskas neiropatijas sāpju un ne-epileptisku lēkmju gadījumā multiplās sklerozes slimniekiem jāvadās pēc tādiem pašiem norādījumiem.

Lēkmju profilaksei, ārstējot alkohola abstinences sindromu, terapija ar Finlepsin jābeidz pēc 7-10 dienām, pakāpeniski samazinot devu.

4.3 Kontrindikācijas

Finlepsin nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- pacientam ir bijis kaulu smadzeņu bojājums, kaulu smadzeņu nomākums,
- atrio-ventrikulārās vadīšanas traucējumi,
- zināma paaugstināta jutība pret tricikliskiem antidepresantiem, karbamazepīnu vai līdzīgas ķīmiskās struktūras zālēm vai citām zāļu sastāvdaļām (skatīt 6.1 apakšpunktu),
- akūta intermitējoša porfīrija,
- vienlaicīga monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoru lietošana. MAO inhibitoru lietošana jāpārtrauc vismaz 2 nedēļas pirms karbamazepīna nozīmēšanas vai agrāk, ja klīniskais stāvoklis pieļauj,
- vienlaicīga vorikonazola lietošana – jo tas var būt par cēloni terapijas neveiksmei.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā karbamazepīns var izraisīt vai pastiprināt absansus, Finlepsin nedrīkst lietot pacienti ar šāda veida lēkmēm.

Finlepsin drīkst nozīmēt tikai pēc rūpīgas riska/ieguvuma novērtēšanas un nodrošinot rūpīgu kontroli, ja pacientam anamnēzē ir smagi sirds, aknu vai nieru darbības traucējumi, nevēlamas hematoloģiskas blakusparādības pēc citu zāļu lietošanas, vai, ja pacientam ir bijuši karbamazepīna terapijas kursu pārtraukumi.

Ar karbamazepīna lietošanu saistīta agranulocitoze un aplastiska anēmija, tomēr šo stāvokļu ļoti zemās sastopamības dēļ ir grūtības veikt nozīmīgu riska izvērtējumu. Vispārējais agranulocitozes risks neārstētu cilvēku populācijā ir novērtēts kā 4,7 personas no miljona gadā un aplastiskas anēmijas risks - 2,0 personas no miljona gadā.

Trombocītu vai leukocītu skaita samazināšanās novērotais biežums saistībā ar karbamazepīna lietošanu ir no reti līdz bieži. Tomēr kā izejas dati ir jāizmanto asins aina pirms ārstēšanas uzsākšanas, ieskaitot trombocītus un, iespējams, retikulocītus un dzels saturu plazmā, un vēlāk periodiski tie ir jākontrolē. Ja leukocītu vai trombocītu skaits ir izteikti zems vai samazinājies ārstēšanas laikā, rūpīgi jākontrolē pacienta stāvoklis un pilna asins aina (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tomēr, ja pacientam attīstās smaga, progresējoša leukopēnija, kas izpaužas klīniski, piemēram, ar drudzi vai iekaisumu kaklā, ārstēšana ar karbamazepīnu jāpārtrauc.

Ārstēšana ar karbamazepīnu ir jāpārtrauc arī, ja novēro jebkādas nozīmīgas kaulu smadzeņu darbības nomākuma pazīmes.

Pacienti un viņu tuvinieki jābrīdina par iespējamu hematoloģisku problēmu agrīnām toksiskām pazīmēm un simptomiem, kā arī par iespējamām ādas un aknu reakcijām. Ja parādās tādas reakcijas kā drudzis, sāpes kaklā, izsitumi, čūlas mutes glotādā, pastiprināta zilumu parādīšanās, petehiju vai purpuras veida asiņošana, pacientam nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstējošo ārstu.

Sekojošos gadījumos Finlepsīnu drīkst nozīmēt tikai pēc rūpīgas riska un ieguvuma izvērtēšanas:

- jebkādas hematoloģiskas saslimšanas anamnēzē vai pašlaik noritošas, jebkādas hematoloģiskas reakcijas uz citām zālēm anamnēzē;
- traucēta nātrija vielmaiņa;
- nopietni sirds, aknu vai nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2 un 4.8 apakšpunktu);
- miotoniska distrofija, jo ar šo saslimšanu bieži ir saistīti sirds vadīšanas traucējumi.

Saistībā ar Finlepsīna lietošanu saņemti ziņojumi par tādām dzīvībai bīstamām ādas reakcijām kā Stīvensa–Džonsona sindroms (SJS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN, ko sauc arī par Laiela sindromu). Pacienti jāinformē par simptomiem un rūpīgi jāuzrauga, vai viņiem neparādās ādas reakcijas. Augstākais SJS un TEN attīstības risks ir pirmo ārstēšanās mēnešu laikā. Ja parādās SJS vai TEN pazīmes vai simptomi (piem., progresējoši ādas izsitumi, bieži ar pūšļiem vai gļotādas bojājumiem), ārstēšana ar karbamazepīnu jāpārtrauc.

Pacientiem ar smagām ādas reakcijām var būt nepieciešama hospitalizācija, jo šīs reakcijas var būt bīstamas dzīvībai un ar letālu iznākumu.

Agrīna diagnozes noteikšana un tūlītēja aizdomās turamo zāļu lietošanas pārtraukšana nodrošina labākus SJS un TEN ārstēšanas rezultātus.

Ja pacientam, lietojot karbamazepīnu, ir attīstījies SJS vai TEN, pacients vairs nedrīkst atsākt tā lietošanu.

Dati liecina, ka ķīniešu (*Han Chinese*) un taizemiešu (*Thai*) cilmes personām HLA – B* 1502 alēles esamība ir cieši saistīta ar smagu ādas reakciju (Stīvensa-Džonsona sindroma) risku karbamazepīna lietošanas gadījumā.

Pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu, kad vien iespējams, šīm personām jāveic minētās alēles skrīnings. Personas, kurām skrīninga rezultāts ir pozitīvs, karbamazepīnu sākt lietot nedrīkst, izņemot gadījumus, kad nav alternatīvas terapijas iespējas. Pacientiem, kam HLA – B* 1502 alēles skrīninga rezultāts ir negatīvs, Stīvensa-Džonsona sindroma risks ir zems, lai gan ļoti retos gadījumos reakcija tomēr var būt.

Datu trūkuma dēļ nav skaidri zināms, vai visām Dienvidaustrumu Āzijas izcelsmes personām pastāv šis risks.

Dati liecina, ka eiropēdiem HLA – B* 1502 alēles esamība nav saistīta ar Stīvensa-Džonsona sindromu.

Viegla ādas reakcijas, kā, piemēram, izolēta makulāra vai makulopapulāra ekzantēma, visbiežāk ir pārejošas un nav bīstamas, un parasti izzūd dažu dienu vai nedēļu laikā, vai arī pēc ārstēšanas kursa beigām, vai arī pēc devas samazināšanas, tomēr pacienti rūpīgi jānovēro un stāvokļa pasliktināšanās vai pavad simptomu rašanās ir indikācija tūlītējai ārstēšanas ar karbamazepīnu pārtraukšanai.

Karbamazepīns var būt kā palaidējfaktors ādas hipersensitivitātes reakcijām, ieskaitot multiorgānu hipersensitivitātes reakcijas, kas var skart ādu, aknas, asinsrades orgānus un limfātisko sistēmu vai citus orgānus atsevišķi vai kopā kā sistēmiska reakcija (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir bijušas hipersensitivitātes reakcijas uz karbamazepīnu, jābrīdina par to, ka apmēram 25-30% gadījumu varētu rasties paaugstinātas jutības reakcijas arī uz okskarbazepīnu.

Starp karbamazepīnu un fenitoīnu var rasties krusteniskā hipersensitivitāte.

Kopumā, ja parādās iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes vai simptomi, karbamazepīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar jauktiem krampjiem, kas ietver arī tipisku vai atipisku absansu. Šādos gadījumos karbamazepīns var pastiprināt krampjus. Krampju pastiprināšanās gadījumā karbamazepīna lietošana jāpārtrauc.

Krampju biežuma palielināšanās var rasties pārejot no iekšķīgi lietojamām zāļu formām uz svecītēm.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka arī aknu darbības rādītāji un periodiski tie jāpārbauda, īpaši pacientiem ar aknu slimību anamnēzē un gados vecākiem pacientiem. Zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pasliktinās aknu darbība vai sākas akūta aknu saslimšana.

Ieteicams veikt arī izejas un periodiskas pilnas urīna analīzes un jānosaka urīnvielas līmenis asinīs.

Karbamazepīns uzrāda vieglu antiholīnerģisku aktivitāti; par to jābrīdina un jāinformē par iespējamo bīstamību pacienti ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu.

Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kas tiek ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem dažādu indikāciju gadījumā. Arī randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu meta analīze sniedz datus par nelielu paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risku, lietojot pretepilepsijas līdzekļus. Šā riska rašanās mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka šāds paaugstināts risks pastāv arī karbamazepīna lietošanas gadījumā.

Tāpēc jāuzrauga, vai pacientam nerodas pašnāvības domas un pašnāvnieciskas uzvedības simptomi, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientam un viņa aprūpētājiem jāiesaka vērsties pie ārsta, ja pacientam rodas pašnāvības domas vai pašnāvnieciskas uzvedības simptomi.

Jāpatur prātā iespējamība, ka var aktivēties latentā psihoze, kā arī gados vecākiem pacientiem apjukums vai uzbudinājums.

Sakarā ar aknu enzīmu indukciju, karbamazepīns var izraisīt estrogēnus un/vai progestogēnus saturošu zāļu terapeitiskās efektivitātes zudumu. Tā rezultātā kontracepcija nav būt neefektīva, var atjaunoties simptomi vai parādīties menstruācijai līdzīga asiņošana, vai asiņaini izdalījumi.

Pacientēm, kuras lieto karbamazepīnu un kurām nepieciešams lietot perorālos kontracepcijas līdzekļus, jānozīmē zāles, kas satur ne mazāk kā 50 µg estrogēna, vai jāapsver alternatīvas nehormonālas kontracepcijas metodes lietošana.

Lai arī korelācija starp karbamazepīna devām un tā līmeni plazmā, kā arī līmeni plazmā un klīnisko efektivitāti vai panesību ir diezgan niecīga, karbamazepīna līmeņa plazmā kontrole var būt noderīga sekojošos gadījumos: dramatisks krampju lēkmju biežuma pieaugums/ pacienta līdzestības aplicināšana; grūtniecības laikā; bērnu un pusaudžu ārstēšanā; ja ir aizdomas par absorbcijas traucējumiem; ja ir aizdomas par toksicitāti gadījumos, kad tiek lietotas vairākas zāles vienlaicīgi (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Brīdinājumi un vispārējās piezīmes

Bērniem līdz 6 gadu vecumam karbamazepīnu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas riska/ieguvuma analīzes.

Ja Finlepsin lietošanas laikā pacientiem attīstās tādi simptomi kā drudzis, sāpes kaklā, alerģiskas reakcijas uz ādas, piemēram, izsitumi ar limfmezglu palielināšanos un/vai gripas simptomi, nekavējoties jāapmeklē ārsts un jāveic asins analīze. Smagāku alerģisku reakciju gadījumā Finlepsin lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Pacients jābrīdina nekavējoties apmeklēt ārstu, ja parādās hepatīta simptomi, piemēram, kūtrums, ēstgribas zudums, slikta dūša, ādas dzelte vai aknu palielināšanās.

Noteiktu asins ainas izmaiņu (it īpaši, leukopēnija un trombocitopēnija) gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt Finlepsin lietošanu. Tas noteikti jā dara, ja ir papildus sūdzības, piemēram, alerģiski simptomi, drudzis, sāpes kaklā vai nosliece uz asins izplūdumiem ādā.

Sakarā ar iepriekš minētajām iespējamām blakusparādībām un paaugstinātas jutības reakcijām regulāri jākontrolē asins aina, nieru un aknu darbība un karbamazepīna līmenis asinīs, it īpaši ilgstošas terapijas laikā. Kombinētas terapijas gadījumā jākontrolē arī citu pretepilepsijas zāļu koncentrācija plazmā un nepieciešamības gadījumā jāsamazina to dienas devas.

Pirms ārstēšanas ar Finlepsin sākuma ir ieteicams pārbaudīt asins ainu un veikt aknu funkcionālos testus. Terapijas 1. mēnesī šīs pārbaudes jāveic reizi nedēļā, pēc tam – reizi mēnesī, bet pēc terapijas 6. mēneša pietiek ar 2-4 reizēm gadā.

Ja ar Finlepsin ārstētam epilepsijas pacientam jāpiemēro cita terapija, to nedrīkst darīt strauji. Finlepsin deva jāsamazina pakāpeniski un jāaizvieto ar citu pretepilepsijas līdzekli.

Brīdinājums: lēkmju profilaksei alkohola abstinences sindroma gadījumā Finlepsin vienmēr jālieto tikai slimnīcas apstākļos.

Lūdzu, ievērojiet, ka karbamazepīna blakusparādības alkohola abstinences sindroma ārstēšanā var būt līdzīgas abstinences simptomiem un tos var viegli sajaukt.

Ārstējot alkohola abstinences sindromu, var rasties maniakālās depresijas fāze. Ja tās profilaksei viens pats litijs nav pietiekami efektīvs un īpašos apstākļos Finlepsin ir jālieto kopā ar litiju, no nevēlamām blakusparādībām (skatīt apakšpunktu 4.5) jāizvairās, uzmanoties, lai nepārsniegtu noteiktu karbamazepīna koncentrāciju plazmā (8 µg/ml), uzturot litija līmeni zemā terapeitiskā intervālā (0,3-0,8 mval/l) un nodrošinot, ka šī terapija netiek kombinēta ar kādu neiroleptisku līdzekļu lietošanu un ka nekādi neiroleptiskie līdzekļi nav tikuši lietoti pēdējo 8 nedēļu laikā.

Ārstēšanās ar karbamazepīnu laikā fotosensibilizācijas riska dēļ pacientiem jāizvairās uzturēties saules gaismā.

1. Īstermiņa pārbaudes (1 nedēļas laikā) nepieciešama šādos gadījumos:

- drudzis, infekcijas;
- izsitumi;
- vispārējs nespēks;
- sāpes kaklā, mutes gļotādas čūlas;
- ātra zilumu veidošanās;
- transamināžu aktivitātes paaugstināšanās;
- leikocītu skaita samazināšanās zem $3\,000/\text{mm}^3$ un/vai granulocītu skaita samazināšanās zem $1\,500/\text{mm}^3$;
- trombocītu skaita samazināšanās zem $125\,000/\text{mm}^3$;
- retikulocītu skaita samazināšanās zem $0,3\% = 20\,000/\text{mm}^3$;
- dzelzs līmeņa paaugstināšanās serumā virs $150\,\mu\text{g}\%$.

2. Karbamazepīna lietošana jāpārtrauc šādos gadījumos:

- petehiāli vai purpuras veida asinsizplūdumi;
- eritrocītu skaita samazināšanās zem $4\,\text{milj.}/\text{mm}^3$;
- hematokrīta samazināšanās zem 32% ;
- hemoglobīna samazināšanās zem $11\,\text{g}\%$;
- leikocītu skaita samazināšanās zem $2\,000/\text{mm}^3$ un/vai granulocītu skaita samazināšanās zem $1000/\text{mm}^3$, un/vai trombocītu skaita samazināšanās zem $80\,000/\text{mm}^3$;
- simptomātiskas dishematopoēzes.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citohroms P450 3A4 (CYP 3A4) ir galvenais karbamazepīna -10,11-epoksīda katalizējošais enzīms. Vienlaicīga CYP3A4 inhibitoru lietošana var izraisīt koncentrācijas plazmā paaugstināšanos un tai sekojošas blakusparādības. Vienlaicīga CYP3A4 induktoru lietošana var paaugstināt karbamazepīna metabolismu, līdz ar to izraisot karbamazepīna līmeņa plazmā samazināšanos un potenciālu terapeitiskā efekta samazināšanās.

Līdzīgi, CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšana var samazināt karbamazepīna metabolismu, kam sekos karbamazepīna līmeņa plazmā paaugstināšanās.

Karbamazepīns ir spēcīgs CYP3A4 un citu I un II fāzes aknu enzīmu sistēmu induktors, tādēļ tas var samazināt (inducējot to metabolismu) citu zāļu, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4, koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas var paaugstināt karbamazepīna koncentrāciju plazmā

Tā kā paaugstināts karbamazepīna līmenis plazmā var izraisīt blakusparādības (piem., reiboni, miegainību, ataksiju, diplopiju), karbamazepīna deva ir attiecīgi jāpielāgo un/vai jākontrolē tā līmenis plazmā, ja tiek lietots vienlaicīgi ar sekojošām aktīvajām vielām:

- pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļi: dekstropoksifēns, ibuprofēns;
- androgēnie līdzekļi: danazols;
- antibiotikas: makrolīdi (piem., eritromicīns, troleandromicīns, josamicīns, klaritromicīns);
- antidepresanti: iespējams, desipramīns, fluoksetīns, fluvoksamīns, nefazodons, paroksetīns, trazodons, viloksazīns;
- pretepilepsijas līdzekļi: stiripentols, vigabatrīns;
- pretsēnīšu līdzekļi: azoli (piem., itraconazols, ketokonazols, flukonazols, vorikonazols);
- antihistamīni: loratadīns, terfenadīns;
- antipsihotiskie līdzekļi: olanzapīns;

- prettuberkulozes līdzekļi: izoniazīds;
- pretvīrusu līdzekļi: proteāžu inhibitori HIV ārstēšanai (piem., ritonavirs);
- karboanhidrāzes inhibitori: acetazolamīds;
- kardiovaskulārie līdzekļi: diltiazems, verapamils;
- kuņģa–zarnu trakta līdzekļi: iespējams, cimetadīns, omeprazols;
- miorelaksanti: oksibutinīns, dantrolēns;
- trombocītu agregācijas inhibitori: tiklopidīns;

Citas mijiedarbības: greipfrūtu sula, nikotīnamīds (pieaugušiem, tikai augstās devās).

Zāles, kas var paaugstināt aktīvā metabolīta karbamazepīna-10,11-epoksīda koncentrāciju plazmā

Tā kā paaugstināts karbamazepīna līmenis plazmā var izraisīt blakusparādības (piem. reiboni, miegainību, ataksiju, diplopiju), karbamazepīna deva ir attiecīgi jāpielāgo un/vai jākontrolē tā līmenis plazmā, ja tiek lietots vienlaicīgi ar sekojošām aktīvajām vielām:

loksapīns, kvetiapīns, primidons, progabīds, valproiskābe, valnoktamīds un valpromīds.

Zāles, kas var pazemināt karbamazepīna koncentrāciju plazmā

Karbamazepīna deva ir attiecīgi jāpielāgo ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar sekojošām vielām:

- pretepilepsijas līdzekļi: felbamāts, metuksimīds, okskarbazepīns, fenobarbitona fensuksimīds, fenitoīns un fosfenitoīns, primidons. Ir arī daļēji pretrunīgi dati par klonazepāmu;
- pretaudzēju līdzekļi: cisplatīns, doksorubicīns;
- prettuberkulozes līdzekļi: rifampicīns;
- bronhodilatatori un pretastmas līdzekļi: teofilīns, aminofilīns;
- dermatoloģiskie līdzekļi: izotretinoīns;

Citas: augu preparāti, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*).

Karbamazepīna ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju plazmā

Karbamazepīns var pazemināt citu vienlaicīgi lietoto zāļu līmeni plazmā, tādejādi mazinot vai atceļot noteiktu zāļu aktivitāti. Sekojošu zāļu devas būtu jāpalielina atbilstoši klīniskajām prasībām:

- pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļi: metadons, paracetamols, fenazons (antipirīns), tramadols;
- antibiotikas: doksiciklīns;
- antikoagulanti: iekšķīgi lietojamie antikoagulanti (piem., varfarīns, fenprokumons, dikumarols, acenokumarols);
- antidepresanti: bupropions, citaloprams, nefazodons, trazodons, tricikliskie antidepresanti (piemēram, imipramīns, amitriptilīns, nortriptilīns, klomipramīns);
- vienlaicīgu karbamazepīna un monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) lietošana nav ieteicama. MAOI lietošana jāpārtrauc vismaz 2 nedēļas, vai ilgāk, ja to atļauj klīniskā situācija, pirms ārstēšanas ar karbamazepīnu uzsākšanas (skatīt 4.3 apakšpunktu);
- pretkrampju līdzekļi: klobazams, klonazepāms, etosuksimīds, felbamāts, lamotrigīns, okskarbazepīns, primidons, tiagabīns, topiramāts, valproiskābe, zonisamīds. Ir ziņojumi par fenitoīna līmeņa plazmā paaugstināšanos un pazemināšanos karbamazepīna ietekmē, un ir bijuši ziņojumi par mefenitoīna līmeņa plazmā paaugstināšanos.
- pretsēnīšu līdzekļi: itrakonazols;
- prettārpu līdzekļi: prazikvantels;
- pretaudzēju līdzekļi: imatinibs;
- antipsihotiskie līdzekļi: klozapīns, haloperidols, bromperidols, olanzapīns, kvetiapīns, risperidons, ziprasidons;
- pretvīrusu līdzekļi: proteāžu inhibitori HIV ārstēšanai (piem., indinavirs, ritonavirs, sakvinavirs);
- prettrauksmes līdzekļi: alprazolams, midazolams;
- bronhodilatatori un pretastmas līdzekļi: teofilīns;
- kontracepcijas līdzekļi: estrogēnus un/vai progesteronu saturošas zāles (jāapsver alternatīvas kontracepcijas metodes);
- kardiovaskulārie līdzekļi: kalcija kanālu blokatori (dihidropiridīnu grupa), piemēram,

- felodipīns, digoksīns;
- kortikosteroīdi: prednizolons, deksametazons;
- imūnsupresanti: ciklosporīns, everolīms;
- vairogdziedzera hormonu līdzekļi: levotiroksīns.

Kombinācijas, kas jāizvēlas uzmanīgi

Ir ziņojumi par karbamazepīna izraisītas toksicitātes palielināšanos, vienlaicīgi lietojot karbamazepīnu un levetiracetāmu.

Ir ziņojumi par izoniazīda izraisītas hepato-toksicitātes pieaugumu, vienlaicīgi lietojot karbamazepīnu un izoniazīdu.

Vienlaicīga karbamazepīna un litija vai metoklopramīda lietošana un arī karbamazepīna un neiroleptisko līdzekļu (haloperidola, tioridazīda) lietošana var izraisīt neiroloģisko blakusparādību pastiprināšanos (ar otro kombināciju pat terapeitiskā koncentrācijā plazmā).

Vienlaicīgi lietojot karbamazepīnu ar dažiem diurētiskiem līdzekļiem (hidrohlortiazīds, furosemīds), var rasties hiponatriēmija.

Karbamazepīns var pretdarboties nedepolarizējošiem miorelaksantiem (piem., pankuroniums); to devas ir jāpaaugstina un pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas priekšlaicīga neiromuskulārās blokādes pārtraukšanās.

Karbamazepīns, tāpat kā citas psihoaktīvas zāles, var samazināt alkohola toleranci, tādēļ pacientam ieteicams atturēties no alkohola lietošanas.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Karbamazepīnu grūtniecības un laktācijas laikā drīkst lietot tikai pēc rūpīgas riska/guvuma samēra izvērtēšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizskaidro nepieciešamība plānot un uzraudzīt grūtniecību. Ja iespējams, sievietēm reproduktīvā vecumā un it īpaši grūtniecības laikā karbamazepīns jālieto monoterapijas veidā, jo kombinētā terapijā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem ir paaugstināts malformāciju risks.

Ja grūtniecība iestājas karbamazepīna terapijas laikā vai karbamazepīna terapija kļūst nepieciešama grūtniecības laikā, ārstam ir rūpīgi jāizvērtē nepieciešamība kontrolēt lēkmes pret šīs terapijas iespējamo risku nedzimušajam bērnam. Pirmo 3 grūtniecības mēnešu laikā, kad malformāciju risks ir visaugstākais, it īpaši periodā no grūtniecības 20. līdz 40. dienai, jālieto vismazākā iedarbīgā deva, jo malformācijas, iespējams, izraisa liela koncentrācija plazmā. Zāļu līmenis plazmā ir jākontrolē. Tam jāatbilst zemākajam terapeitiskajam intervālam (3-7 µg /ml). Ārstēšanos nekādā gadījumā nedrīkst pārtraukt bez ārsta ziņas, jo epilepsijas lēkmes var ievainot bērnu.

Par karbamazepīna lietošanu pirmajā grūtniecības trimestrī ir saņemti vairāk nekā 500 ziņojumi. Tāpat kā citu pretkrampju līdzekļu gadījumā, karbamazepīna iedarbības uz dzemdi rezultātā ir aprakstītas arī dažādas malformācijas. Samērā biežas ir kombinētas anomālijas (viegla kraniofaciāla dismorfija, nagu hipoplāzija, aizkavēta attīstība). Epidemioloģiskos pētījumos konstatēts *spina bifida* risks līdz 1% gadījumos, kas ir apmēram 10 reizes lielāks nekā parasti. Joprojām nav skaidrs, vai malformācijas ir terapijas ar karbamazepīnu sekas, jo tām var būt saistība arī ar pamatslimību; tāpat nevar gluži izslēgt ģenētiskos faktorus. Pacientes jāinformē par paaugstinātu malformāciju risku un prenatalā skrīninga iespējamību.

Folijskābes trūkums karbamazepīna enzīmus inducējošās darbības dēļ var būt papildus faktors malformāciju attīstībai. Tāpēc ieteicams lietot folijskābi pirms grūtniecības iestāšanās un grūtniecības laikā. Lai novērstu ar asiņošanu saistītas komplikācijas, profilaktiski var ordinēt K₁ vitamīnu mātei grūtniecības pēdējās nedēļās un jaundzimušajam.

Saistībā ar Finlepsin un citu pretepilepsijas līdzekļu lietošanu ir ziņojumi par vairākiem krampju un/vai elpošanas nomākuma, kā arī vemšanas, caurejas un/vai ēstgribas zuduma gadījumiem

jaundzimušajiem. Tie varētu būt atcelšanas sindroma simptomi jaundzimušajam.

Zīdīšanas periods

Karbamazepīns izdalās mātes pienā (aptuveni 25-60% no koncentrācijas plazmā). Tāpēc, barojot bērnu ar krūti, jāizvērtē ieguvums pret iespējamām blakusparādībām bērnam. Mātes, kas lieto karbamazepīnu, var turpināt bērna barošanu ar krūti, ja tiek nodrošināta bērna novērošana attiecībā uz iespējamajām blakusparādībām (piem., pārmērīga miegainība, alerģiskas ādas reakcijas).

Fertilitāte

Ir reti ziņojumi par vīriešu auglības traucējumiem un/vai spermatogēnēzes novirzi no normas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Terapijas sākumā, pēc devas palielināšanas un/vai vienlaikus lietojot citas zāles, kas arī iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, Finlepsin, pat lietojot atbilstoši norādījumiem, var radīt CNS blakusparādības, piemēram, reiboni, miegainību vai nogurumu, ka neatkarīgi no ārstējamās pamatslimības ietekmes reakcijas spēja tiek izmainīta tādā pakāpē, ka pasliktinās spēja vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai veikt darbu nedrošos apstākļos. Šo iedarbību pastiprina alkohola lietošana. Pacienti jābrīdina par potenciālo bīstamību vadot automašīnu un/ vai apkalpojot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Saskaņā ar sekojošo sastopamības biežumu tiek sniegts blakusparādību novērtējums:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: leukopēnija.

Bieži: trombocitopēnija, eozinofīlija.

Reti: leukocitoze, limfadenopātija, folijskābes deficīts.

Ļoti reti: agranulocitoze, aplastiska anēmija, pancitopēnija, eritrocītu aplāzija, anēmija, megaloblastiska anēmija, akūta intermitējoša porfīrija, variablā porfīrija, *cutanea tarda* porfīrija, retikulocitoze un iespējams, hemolītiska anēmija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: vēlīna tipa multiorgānu paaugstinātas jutības reakcijas ar drudzi, izsitumiem uz ādas, vaskulītu, limfadenopātiju, pseidolīmformu, artralģiju, leukopēniju, eozinofīliju, hepatosplenomegāliju, aknu funkcionālo testu novirzēm, kas manifestējas dažādās kombinācijās. Var tikt skarti arī citi orgāni (piemēram, plaušas, nieres un aizkuņģa dziedzis, miokards, resnā zarna).

Ļoti reti: asepsisks meningīts ar mioklonusu un perifērisku eozinofīliju; anafilaktiskas reakcijas, angioneirotiska tūska.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Bieži: tūska, šķidruma retence, svara pieaugums, hiponatriēmija un antidiurētiskam hormonam (ADH) līdzīga efekta izraisīta pazemināta plazmas osmolaritāte, kas retos gadījumos var izraisīt ūdens intoksikāciju, ko pavada letarģija, vemšana, galvassāpes, prāta aptumšošanās, neiroloģiski traucējumi.

Ļoti reti: prolaktīna līmeņa paaugstināšanās asinīs ar vai bez tādiem klīniskiem simptomiem kā galaktoreja, ginekomastija, izmainīti vairogdziedzera funkcijas testi: pazemināts L-tiroksīns (brīvais tiroksīns, tiroksīns, trijodtiroksīns) un paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona līmenis asinīs, parasti bez klīniskām izpausmēm, kaulu metabolisma traucējumi (pazemināts plazmas kalcija un 25-hidroksi-holekalciferola daudzums asinīs), kas izraisa osteomalāciju/osteoporozi, paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs, ieskaitot ABL (HDL) holesterīnu un triglicerīdus.

Psihiskie traucējumi

Reti: halucinācijas (redzes vai dzirdes), depresija, nemiers, agresivitāte, uzbudinājums, apjukums.
Ļoti reti: psihožu aktivācija.

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: reibonis, ataksija, miegainība, nogurums

Bieži: galvassāpes

Retāk: patoloģiskas patvaļīgas kustības (piemēram, trīce, *asterixis*, distonija, tiki); nistagms.

Reti: orofaciāla diskinēzija, runas traucējumi (piemēram, dizartrijs, neskaidra runa), horeoatetoze, neiropātija, perifēriska parestēzija un parēze.

Ļoti reti: garšas traucējumi, ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms.

Acu bojājumi

Bieži: diplopija, akomodācijas traucējumi (piemēram, neskaidra redze).

Reti: acu kustību traucējumi

Ļoti reti: lēcas apduļķošanās, konjunktivīts, acs iekšējā spiediena pieaugums.

Ausu un labirinta bojājumi

Ļoti reti: dzirdes traucējumi, piemēram, tinnitus (troksnis ausīs), hiperakūze, hipoakūzija, izmaiņas skaņas augstuma uztverē.

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: sirds vadīšanas traucējumi, hipertensija vai hipotensija.

Ļoti reti: bradikardija, aritmijas, atrioventrikulārā blokāde ar sinkopi, cirkulators kolapss, sastrēguma sirds mazspēja, sirds koronārās slimības pasliktināšanās, tromboflebīts, trombembolijas (piemēram, plaušu embolija).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: paaugstināta pulmonāla jutība, ko raksturo drudzis, aizdusa, pneimonīts vai pneimonija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana.

Bieži: sausums mutē.

Retāk: caureja vai aizcietējums.

Reti: sāpes vēderā.

Ļoti reti: glosīts, stomatīts, pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: paaugstināta gamma-GT (izraisa aknu enzīmu indukcija), parasti klīniski nenoīmīgi.

Bieži: paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.

Retāk: paaugstināts transamināžu līmenis asinīs.

Reti: holestātisks, parenhimatozs (hepatocelulārs) vai jaukts hepatīts, dzelte.

Ļoti reti: granulomatozs hepatīts, aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: alerģiskas ādas reakcijas, nātrene, kura var būt smagas formas.

Retāk: eksfoliatīvs dermatīts un eritroderma.

Reti: sistēmiska *lupus erythematosus*, nieze.

Ļoti reti: Stīvensa–Džonsona sindroms*, toksiska epidermāla nekrolīze, fotosensibilizācijas reakcijas, multiformā un mezglainā eritēma, ādas pigmentācijas izmaiņas, purpura, pinnes, svīšana, matu izkrišana, hirsutisms.

*Skatīt 4.4 apakšpunktu

Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti: muskuļu vājums.

Ļoti reti: artrālģija, sāpes muskuļos, muskuļu krampji.

Ir saņemti ziņojumi par samazinātu kaulu minerālblīvumu, osteopēniju, osteoporozi un kaulu lūzumiem pacientiem, kas ilgstoši ārstēti ar Finlepsin. Nav atklāts mehānisms, kā Finlepsin ietekmē kaulu metabolismu.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: intersticiāls nefrīts, nieru mazspēja, nieru funkciju traucējumi (piemēram, albuminūrija, hematūrija, oligūrija, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs/azotēmija), bieža urinācija, urīna retence.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti reti: seksuāli traucējumi/ impotence, spermatoģenēzes traucējumi (ar samazinātu spermatozoīdu skaitu un/vai kustīgumu).

4.9 Pārdozēšana

Novērtējot intoksikāciju, vienmēr jāņem vērā multiplas intoksikācijas ar vairākām zālēm iespēja pašnāvības nolūkā.

Vairumā gadījumu karbamazepīna intoksikācija rodas, lietojot ļoti lielas devas (4-10 g). Zāļu līmenis plazmā visos gadījumos pārsniedz 20 µg/ml. Pacienti ir izdzīvojuši pēc netīšas vai tīšas karbamazepīna pārdozēšanas, kad zāļu koncentrācija plazmā sasniedza 38 µg/ml.

Ir literatūras dati par intoksikāciju (pēc karbamazepīna netīšas vai tīšas lietošanas), kad dažreiz bijis letāls iznākums.

a) Pārdozēšanas simptomi

Finlepsin pārdozēšanas gadījumā var pastiprināties pie blakusparādībām minētie simptomi: reibonis, ataksija, miegainība, stupors, slikta dūša, vemšana, nemiers, apjukums, nekontrolējamas kustības, midriāze, nistagms, piesarkums, urīna retence, cianoze, opistotonuss, patoloģiski refleksi (pavājināti vai paaugstināti refleksi).

Var būt arī šādi simptomi: trīce, uzbudinājums, toniski-kloniski krampji, kā arī elpošanas un sirds un asinsrites sistēmas darbības traucējumi, vairumā gadījumu ar asinsspiediena pazemināšanos (iespējama arī hipertensija), tahikardija un AV blokāde, apziņas traucējumi, kam sekas var būt pat elpošanas un sirdsdarbības apstāšanās.

Var būt EEG ritma traucējumi un EKG izmaiņas (aritmijas, vadīšanas traucējumi). Atsevišķos gadījumos novērotas šādas laboratorisko izmeklējumu izmaiņas: leukocitoze, leukopēnija, neitropēnija, glikozūrija, acetonūrija.

b) Pārdozēšanas ārstēšana

Pagaidām nav zināms specifisks antidots karbamazepīna intoksikācijas gadījumā.

Tāpēc ārstēšanai jābūt simptomātiskai: pēc iespējas ātrāka zāļu izvadīšana no organisma (izraisot vemšanu, veicot kuņģa skalošanu) un absorbcijas samazināšana (ievadot aktivēto ogli vai caurejas līdzekļus).

Stacionāra apstākļos jānodrošina vitālās funkcijas, jākontrolē zāļu koncentrācija plazmā un sirds darbība; var būt nepieciešams koriģēt elektrolītu līdzsvaru.

Krampju gadījumā jāievada piemēroti pretkrampju līdzekļi. Literatūrā minēts, ka nav ieteicams ievadīt barbiturātus – it īpaši bērniem – jo tie var izraisīt elpošanas nomākumu.

Tā kā karbamazepīns izteikti saistās ar plazmas proteīniem, forsētā diurēze, kā arī hemodialīze un

peritoneālā dialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi.

ATĶ kods: N03A F01.

Karbamazepīns ir dibenzazepīna atvasinājums. Farmakoloģiski tam ir dažas kopējas īpašības ar fenitoīnu.

Tā darbības mehānisms vēl nav skaidrs. Līdzīgi fenitoīnam karbamazepīns inhibē sinaptisko pārvadi un tādējādi samazina krampju impulsa pārvadi. Lielākās koncentrācijās karbamazepīns izraisa posttetāniskās potencēšanas pazemināšanos.

Sāpju samazināšanos trīszaru nerva neiralģijas gadījumā, iespējams izraisa sinaptiskās pārvades nomākums spinālajā trīszaru kodolā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija, koncentrācija plazmā

Pēc iekšķīgas lietošanas karbamazepīns atkarībā no zāļu formas uzsūcas salīdzinoši lēni un gandrīz pilnībā.

Vidējais absorbcijas pusperiods ir 8,5 stundas, un tas ir izteikti intra- un interindividuāli atšķirīgs (apmēram 1,72 – 12 stundas).

Pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālā koncentrācija plazmā atkarībā no zāļu formas pieaugušajiem tiek sasniegta pēc 4-16 stundām (ļoti reti – 35 stundu laikā). Bērniem tā tiek sasniegta pēc apmēram 4-6 stundām. Plazmas līmeņa koncentrācija nav lineāri atkarīga no devas un lielu devu intervālā veido lēzenu izliekumu.

Lietojot suspensiju, maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta ātrāk nekā lietojot tabletes vai ilgstošās darbības tabletes.

Pēc ilgstošās darbības tablešu lietošanas zāļu līmenis plazmā ir zemāks nekā pēc parasto tablešu lietošanas.

Stabils stāvoklis tiek sasniegts pēc 2-8 dienām. Nav ciešas korelācijas starp karbamazepīna devu un koncentrāciju plazmā stabilā stāvoklī. Ja devu intervāls ir no 8 līdz 12 stundām, stabilā stāvoklī karbamazepīna un tā metabolīta karbamazepīna 10,11-epoksīda līmeņa svārstības ir mazas.

Attiecībā uz terapeitisko un toksisko koncentrāciju plazmā, literatūrā ir norādījumi, ka lēkmju izžušanu var panākt, ja zāļu līmenis plazmā ir 4-12 µg/ml. Ja koncentrācija plazmā pārsniedz 20 µg/ml, klīniskā aina sāk pasliktināties. Ja koncentrācija plazmā ir 5-18 µg/ml, tiek panākta sāpju remdēšana trīszaru nerva neiralģijas gadījumā.

Blakusparādību rašanās sliekšņa koncentrācija ir apmēram 8-9 µg/ml.

Saistīšanās ar plazmas proteīniem, izkļiede

Konstatētais izkļiedes tilpums cilvēka organismā ir no 0,8 līdz 1,9 l/kg. 70 - 80% karbamazepīna ir piesaistīti plazmas proteīniem. Nepiesaistītā karbamazepīna procentuālā daļa saglabājas nemainīga koncentrācijā līdz 50 µg/ml. Plazmas proteīniem ir piesaistīti 48 – 53% (apmēram 0,74 l/kg) farmakoloģiski aktīvā metabolīta karbamazepīna 10,11-epoksīda. Ir jāparedz farmakokinētiska mijiedarbība (skatīt apakšpunktu 4.5 "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi").

Karbamazepīna koncentrācija cerebrospinalajā likvorā sasniedz 33% no koncentrācijas plazmā.

Karbamazepīna koncentrācija siekalās atbilst brīvā sākotnējā savienojuma koncentrācijai un labi korelē ar līmeni plazmā (apmēram 20-30%). Reizinājumu ar 4 var izmantot, lai noteiktu zāļu līmeni plazmā terapijas laikā.

Karbamazepīns šķērso placentu un izdalās mātes pienā (apmēram 58% no koncentrācijas plazmā).

Barojot zīdaini ar krūti, tas zīdainim var radīt mātes pienam atbilstošu zāļu koncentrācija plazmā.

Metabolisms

Karbamazepīns tiek oksidēts aknās, dezaminēts, hidroksilēts un pēc tam esterificēts ar glukuronskābi. Cilvēka urīnā līdz šim ir konstatēti 7 metabolīti. Visvairāk ir farmakoloģiski neaktīvā metabolīta trans-10,11-dihidroksi-10,11-dihidrokarbamazepīna. Metabolīta ar pretkrampju iedarbību karbamazepīna 10,11-epoksīda daudzums ir apmēram 0,1-2%.

Eliminācija, plazmas klīrenss, eliminācijas pusperiods

Pēc vienreizējas devas karbamazepīna eliminācijas pusperiods plazmā ir apmēram 36 stundas (diapazonā no 18-65 stundām). Ilgstošas terapijas gadījumā eliminācijas pusperiods samazinās par apmēram 50% (10-20 stundas) enzīmu indukcijas dēļ. Kombinējot terapiju ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem, eliminācijas pusperiods ir īsāks (vidēji 6-10 stundas) nekā monoterapijas gadījumā (11-13 stundas), bērniem tas ir īsāks nekā pieaugušajiem, un jaundzimušajiem – garāks nekā zīdaiņiem. Plazmas klīrenss veseliem cilvēkiem sasniedz apmēram $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg, pacientiem, kuri saņem monoterapiju – apmēram $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg, bet pacientiem, kuri saņem kombinētu terapiju – apmēram $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg.

Pēc vienreizējas perorālas devas apmēram 72% devas izdalās caur nierēm metabolītu veidā. Atlikušie apmēram 28% tiek izvadīti ar izkārnījumiem; daļa no tiem - neizmainītā veidā. Tikai 2-3% ar urīnu izvadītās vielas ir neizmainīts karbamazepīns.

Biopieejamība/bioekvivalence

Biopieejamības pētījums tika veikts 1990. gadā 22 cilvēkiem (vīrieši vecumā no 21 līdz 37 gadiem) un pēc vienreizējas 200 mg karbamazepīna ievadīšanas tika iegūti šādi dati salīdzinājumā ar atsauces zālēm:

	Pārbaudes zāles	Atsauces zāles
Maksimālā koncentrācija plazmā C_{max} ($\mu\text{g/ml}$):	$2,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$	$2,3 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$
Maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiks t_{max} (stundas):	$10,4 \pm 5,9\text{h}$	$8,5 \pm 5,7\text{h}$
Laukums zem koncentrācijas-laika līknes AUC ($\mu\text{g/ml.h}$):	$156,7 \pm 34,4 \mu\text{g/ml h}$	$148,8 \pm 30,3 \mu\text{g/ml h}$

Doti vidējie lielumi ar standartnovirzi.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

In vitro pētījumi un eksperimenti ar dzīvniekiem nedeja nekādas norādes par būtisku karbamazepīna mutagēno potenciālu.

2 gadus ilgā karbamazepīna kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēts palielināts hepatomu gadījumu skaits mātītēm un labdabīgu sēklinieku audzēju gadījumu skaits tēviņiem. Tomēr nav nekādu pierādījumu, ka šie novērojumi būtu nozīmīgi attiecībā uz zāļu lietošanu cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Želatīns, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrijs kroskarmeloze.

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Zāles nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Balti PVH/PVDH un alumīnija/pergamīna folijas blistera iepakojumi ar 50 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

96-0437

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

06.11.2002. / 15.02.2008.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2012