

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Карбалекс 300 мг ретард
(Carbalex 300 mg retard)
Карбалекс 600 мг ретард
(Carbalex 600 mg retard)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка Карбалекс 300 мг ретард містить карбамазепіну 300 мг;

1 таблетка Карбалекс 600 мг ретард містить карбамазепіну 600 мг;

допоміжні речовини: амонійно-метакрилатний сополімер (тип А), метакрилатного сополімеру дисперсія, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма.

Таблетки пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Карбамазепін.

Код АТС. N03A F01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Епілепсія і складні або прості парціальні судомні напади (із втратою або без втрати свідомості) із вторинною генералізацією або без неї; генералізовані тоніко-клонічні судомні напади; змішані форми судомних нападів.

Карбалекс можна застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

- Гострі маніакальні стани і підтримуюча терапія біполярних афективних розладів з метою профілактики загострень або ослаблення клінічних проявів загострення.
- Синдром алкогольної абстиненції.
- Ідіопатична невралгія трійчастого нерва і невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі (типова та атипова). Ідіопатична невралгія язикоглоткового нерва.
- Діабетична нейропатія з больовим синдромом.
- Нецукровий діабет центрального генезу. Поліурія і полідипсія нейрогормональної природи.

Протипоказання.

Не слід застосовувати препарат:

- при встановленій гіперчутливості до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату;
- при атріовентрикулярній блокаді;
- пацієнтам з пригніченням кісткового мозку в анамнезі;
- пацієнтам з печінковою порфірією (наприклад гострою інтермітуючою порфірією, змішаною порфірією, пізньою порфірією шкіри) в анамнезі;
- при гострій печінковій недостатності;
- у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Спосіб застосування та дози.

Препарат можна приймати під час, після їди або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини. Таблетки можна розділяти на частини, вони не втратять ефекту тривалої дії; їх також можна розчиняти в різних напоях (в 1 склянці води, чаю, апельсинового соку або молока). Таблетки Карбалекс ретард не можна застосовувати разом з напоями, що містять грейпфрутовий сік.

Епілепсія

У випадках, коли це можливо, Карбалекс ретард слід призначати у вигляді монотерапії.

Лікування слід розпочинати із застосування низької добової дози, яку в подальшому повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту.

Для підбору оптимальної дози препарату може виявитися корисним визначення рівня активної речовини у плазмі крові.

При призначенні препарату Карбалекс ретард додатково до протиепілептичних препаратів, які вже приймаються, дозу препарату поступово підвищувати, не змінюючи дози поточного застосовуваного протиепілептичного препарату або, при необхідності, коригуючи її.

Діти віком від 1 до 5 років – 150 мг двічі на добу (вранці і ввечері).

Діти віком від 6 до 10 років – 150-300 мг двічі на добу (15-20 мг/кг/добу).

Дорослі і діти віком від 10 років. Розпочинати терапію слід з дози 150 мг 2 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до досягнення оптимального ефекту. Загалом середня терапевтична доза становить 600 мг/добу, яку слід приймати, як правило, ввечері, якщо лікарем призначено прийом один раз на добу. Деяким хворим може знадобитися доза препарату Карбалекс, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах

Дози можуть становити від 300 до 1500 мг/добу. Зазвичай терапію слід проводити у дозі 400–600 мг/добу за 2-3 прийоми.

При лікуванні гострих маніакальних станів дозу слід збільшувати миттєво, в той час як поступове підвищення малими дозами має оптимальний вплив і рекомендується для профілактики біполярних розладів.

Синдром алкогольної абстиненції

Середня добова доза становить 600 мг. У деяких випадках слід застосовувати дозу 1200 мг/добу протягом перших днів лікування.

При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування слід розпочинати комбінацією препарату Карбалекс ретард із седативно-снотворними препаратами (наприклад із клOMETІАЗОЛОМ, ХЛОРДІАЗЕПОКСИДОМ), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фазивихворювання лікування препаратом Карбалекс ретард можна продовжувати у вигляді монотерапії.

Невралгія трійчастого нерва

Початкова доза становить 300 мг/добу. Її слід поступово підвищувати до зникнення симптомів болю. Середня добова доза – 600 мг.

Діабетична нейропатія з больовим синдромом

Середня добова доза становить 600 мг, яку можна застосовувати 1 раз на добу або розподілити на 2 прийоми по 300 мг – вранці і ввечері.

Нецукровий діабет центрального генезу. Поліурія і полідипсія нейрогормональної природи.

Середня доза для дорослих становить по 300 мг 2-3 рази на добу. Для дітей дозу препарату слід зменшити відповідно до віку і маси тіла дитини.

Побічні реакції.

Певні типи побічних реакцій, наприклад, з боку ЦНС (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції виникають на початку лікування препаратом Карбалекс ретард, при застосуванні надто великої початкової дози препарату, при лікуванні хворих літнього віку.

Дозозалежні побічні реакції зазвичай минають протягом кількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози препарату. Розвиток побічних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрацій активної речовини у плазмі крові. У таких випадках рекомендується моніторувати рівень активної речовини у плазмі крові.

З боку нервової системи: запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість; головний біль, диплопія, порушення акомодатії зору (наприклад затуманення зору); аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, дистонія, тик), ністагм; орофасціальна дискінезія, зорові порушення, порушення мови (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична нейропатія, парестезії, парез; порушення смакових відчуттів, злякисний нейрорептичний синдром.

Психічні розлади: галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, неспокій, агресивність, ажитація, сплутаність свідомості; активація психозу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічний дерматит, кропив'янка, іноді у тяжкій формі; ексфоліативний дерматит, еритродермія; вовчакоподібний синдром, свербіж; синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадіння волосся, гірсутизм.

З боку системи кровотворення: лейкопенія; тромбоцитопенія, еозинofilія; лейкоцитоз, лімфоаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти; агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз та, можливо, гемолітична анемія.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня гама-глутамілтрансферази (внаслідок індукції ферменту печінки), зазвичай не має клінічного значення; підвищення рівня лужної фосфатази крові; підвищення рівня трансаміназ; гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, жовтяниця; гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання; часто - сухість у роті; діарея або запор; абдомінальний біль; глосит, стоматит, панкреатит.

З боку імунної системи: мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, ознаками, що нагадують лімфому, артралгіями, лейкопенією, еозинofilією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки (вказані прояви зустрічаються у різних комбінаціях). Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки); асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинofilією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк.

З боку серця: порушення внутрішньосерцевої провідності; артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія; брадикардія, аритмії, АВ-блокада із синкопе, циркуляторний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби, тромбоз, тромбоемболія (наприклад емболія судин легень).

З боку ендокринної системи: набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що в поодиноких випадках призводить до гіпонатріємії розведення, що супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами; підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами як галакторея, гінекомастія, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT₄, T₄, T₃) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-ОН-холекальциферолу плазмі крові), що призводить до остеомаліції/остеопорозу; в окремих випадках – підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів.

З боку нирок та сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини в крові/азотемія), часте сечовипускання, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи: сексуальна дисфункція/імпотенція, порушення сперматогенезу (зі зниженням кількості/рухливості сперматозоїдів).

З боку органа зору: помутніння кристалика, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку слуху та лабіринту вуха: розлади слуху, наприклад дзвін у вухах, підвищення слухової чутливості, зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти тону.

З боку опорно-рухового апарату, системи сполучної тканини та кісткової тканини: артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів.

З боку дихальної системи: реакції гіперчутливості з боку легенів, що характеризуються гарячкою, задишкою, пневмонітом або пневмонією.

Відхилення результатів лабораторних показників: гіпогамаглобулінемія.

Передозування.

Симптоми. Симптоми і скарги, що виникають при передозуванні, зазвичай відображають ураження центральної нервової, серцево-судинної і дихальної систем.

Центральна нервова система: пригнічення функцій ЦНС; дезорієнтація, сонливість, збудження, галюцинації, кома; затуманення зору, нерозбірлив мовлення, дизартрія, ністагм, атаксія, дискінезія, гіперрефлексія (спочатку), гіпорефлексія (пізніше); судоми, психомоторні розлади, міоклонус, гіпотермія, мідріаз.

Дихальна система: пригнічення дихання, набряк легенів.

Серцево-судинна система: тахікардія, артеріальна гіпотензія, іноді – артеріальна гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості.

Шлунково-кишковий тракт: блювання, затримка проходження їжі з шлунка, зниження моторики товстої кишки.

Сечовидільна система: затримка сечі, олігурія або анурія; затримка рідини; гіпонатріємія розведення, зумовлена ефектом карбамазепіну, подібним за дією до антидіуретичного гормону.

Зміни з боку лабораторних показників: гіпонатріємія, можливий метаболічний ацидоз, гіперглікемія, підвищення м'язової фракції креатинінфосфокінази.

Лікування. Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування має ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Проводиться визначення концентрації карбамазепіну плазми крові для підтвердження отруєння цим засобом і оцінки ступеня передозування.

Здійснюється евакуація вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Застосовується симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильна корекція електролітних розладів.

Особливі рекомендації. При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення допаміну або добутаміну; при розвитку порушень ритму серця лікування слід підбирати індивідуально; при розвитку судом – введення бензодіазепінів (наприклад діазепаму) або інших протисудомних засобів, наприклад фенобарбіталу (з обережністю через підвищений ризик розвитку пригнічення дихання) або паральдегіду; при розвитку гіпонатріємії (водної інтоксикації) – обмеження введення рідини, повільна, обережна внутрішньовенна інфузія 0,9% розчину натрію хлориду. Ці заходи можуть бути корисними для запобігання набряку мозку.

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомлялося про неефективність форсованого діурезу, гемодіалізу і перитонеального діалізу.

Необхідно передбачити можливість повторного посилення симптомів передозування на 2-й і 3-й день після його початку, що зумовлено уповільненим всмоктуванням препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Будь-які призначення лікарських засобів протягом вагітності, особливо у перші три місяці, можуть бути небезпечними. Але якщо є необхідність у протиепілептичній терапії, то її не варто припиняти у період вагітності – відмова від препарату несе більшу загрозу для матері та плода.

Препарат проникає через плацентарний бар'єр в грудне молоко. Щоб вивести карбамазепін з організму немовляти, потрібно поступово припиняти грудне годування. При грудному годуванні карбамазепін седативно впливає на ЦНС немовляти, що може викликати труднощі зі смоктанням.

У дітей, матері яких страждають на епілепсію, відзначається схильність до порушень внутрішньоутробного розвитку, в тому числі розвиток вроджених вад розвитку. Повідомлялося про ймовірність того, що карбамазепін, як і більшість протиепілептичних засобів, підвищує частоту даних порушень, однак переконливі докази в рамках контрольованих досліджень монотерапії карбамазепіном відсутні. Разом з тим повідомлялося про асоційовані із застосуванням препарату Карбалексретард порушення внутрішньоутробного розвитку та вроджені вади розвитку, в тому числі про щілину хребта та інші вроджені аномалії, наприклад щелепно-лицьові дефекти, кардіоваскулярні вади розвитку, гіпоспадія та аномалії розвитку різних систем організму.

Слід мати на увазі такі дані.

- Застосування препарату Карбалекс ретард вагітним жінкам, хворим на епілепсію, потребує особливої уваги.
- Якщо жінка, яка отримує Карбалексретард, завагітніла, планує вагітність або під час вагітності з'являється необхідність застосування препарату Карбалексретард, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у I триместрі вагітності).

- Жінкам репродуктивного віку разі можливості Карбалекс ретард слід призначати як монотерапію, оскільки частота випадків вроджених вад у дітей тих жінок, які отримували комбіновану терапію протиепілептичними засобами, є вищою, ніж у жінок, які отримували протиепілептичну монотерапію.
- Рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну у плазмі крові.
- Пацієнткам необхідно проінформувати про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та слід проводити антенатальний скринінг.
- В період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання загрожуватиме здоров'ю як матері, так і дитини.

Спостереження та профілактика. Відомо, що період вагітності можливий розвиток недостатності фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть підвищувати рівень недостатності фолієвої кислоти. Даний вид недостатності може призводити до підвищення частоти випадків розвитку вроджених вад у дітей тих жінок, які отримують протиепілептичну терапію. Таким чином, рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та у період вагітності.

Новонароджені. З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін К₁ матері протягом останніх тижнів вагітності та новонародженій дитині. Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених які пов'язують із застосуванням препарату Карбалекс ретард та інших протисудомних препаратів матер'ю. Відзначалося кілька випадків блювання, діареї та/або зниженого апетиту у новонароджених, що пов'язуються із застосуванням препарату Карбалекс ретард матер'ю.

Годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % від концентрації у плазмі крові). Переваги грудного годування над віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матері, які отримують Карбалекс ретард, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається на предмет розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

Діти.

У дітей унаслідок швидшої елімінації карбамазепіну може знадобитися застосування вищих доз препарату з розрахунку на кілограм маси тіла порівняно з дорослими. Таблетки Карбалекс ретард можна приймати дітям віком від 1 року за призначенням та під наглядом лікаря Карбалекс ретард дітям призначати слід з особливою обережністю, тільки після ретельної оцінки лікарем переваг користі над ризиками ускладнень та переважно у монотерапії.

Особливості застосування.

Карбалекс слід призначати лише під медичним наглядом і лише після оцінки співвідношення користь /ризик та за умови пильного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, або пацієнтам з перерваними курсами терапії препаратом Карбалекс ретард. Препарат зазвичай неефективний при малих нападах (petit mal, абсанс) та міоклонічних нападах.

Гематологічні ефекти. Із застосуванням препарату пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії; однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при застосуванні препарату Карбалекс ретард. Загальний ризик для людей, які не отримували терапії, становить 4,7 особи/1000000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік – для розвитку апластичної анемії.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку застосуванням препарату Карбалекс ретард. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта підлягає пильному моніторингу, та слід здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Застосування препарату Карбалекс ретард слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Пацієнтів слід проінформувати про ранні ознаки токсичності та симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних та печінкових реакцій. Пацієнта слід попередити, що у випадку появи таких реакцій як жар, ангіна, шкірні висипання, виразки в ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура, слід негайно звернутися до лікаря.

Серйозні дерматологічні реакції. Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН або синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні препарату Карбалекс виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати фатальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН візначаються протягом перших кількох місяців лікування препаратом Карбалекс ретард. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад ССД, синдром Лайєлла/ТЕН), прийом препарату Карбалекс ретард слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

Ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД/ТЕН, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелі (HLA)-B*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B*1502. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах, у Таїланді, Гонконгу та Малайзії, приблизно 10 % – у Тайвані, майже 4 % – у Північному Китаї, приблизно від 2% до 4 % – у Південній Азії (включаючи Індію) і менше 1 % – у Японії та Кореї. Поширення алеля (HLA)-B*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення.

У тих пацієнтів, які генетично можуть належати до груп ризику, перед початком лікування препаратом Карбалекс ретард слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то застосування препарату Карбалекс слід уникати, якщо тільки переваги від такого лікування значно не перевищують ризики. Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН, у пацієнтів, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати іншу альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів, серед національностей яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг у осіб, які вже отримують Карбалекс ретард, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності в генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

Результати генетичного скринінгу в жодному разі не повинні замінити відповідного клінічного нагляду та лікування пацієнта. Багато азіатських пацієнтів, які мають ген алеля (HLA)-B*1502 та проходять курс лікування препаратом Карбалекс ретард, не мають ССД/ТЕН, а пацієнти будь-якої національності, які не мають алеля (HLA)-B*1502, можуть захворіти на ССД/ТЕН. Роль у розвитку та захворюваності ССД/ТЕН інших можливих чинників, таких як рівень дозування протиепілептичного препарату, комплайнс, супутні препарати, вплив інших захворювань та рівень моніторингу шкірних порушень, ще не досліджувалися.

Інші дерматологічні реакції. Можливий розвиток скороминучих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при постійному дозуванні, так і після зниження дози. Разом з тим, оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від помірних скороминучих реакцій, пацієнтові слід перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

Наявність у пацієнта алеля (HLA)-B*1502 не є фактором ризику виникнення у нього менш серйозних шкірних реакцій на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

Гіперчутливість. Карбалекс ретард може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи множинні реакції гіперчутливості, з локалізацією у шкірі, печінці, кровотворних органах та лімфатичній системі або інших органах, сукупно або окремо у межах системної реакції.

Пацієнтів з реакціями гіперчутливості на карбамазепін слід проінформувати про те, що приблизно 25-30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості. Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість застосування препарату Карбалекс ретард слід негайно припинити.

Напади. Карбалекс ретард слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У випадку провокування нападів застосування препарату Карбалекс ретард слід негайно припинити. Підвищення частоти нападів може мати місце під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

Функція печінки. Упродовж терапії препаратом необхідно проводити оцінку функції печінки на вихідному рівні та періодичні оцінки цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При загостренні порушень функції печінки або у пацієнтів з активною фазою захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату.

Функція нирок. Рекомендується проводити оцінку функції нирок та визначення рівня азоту сечовини крові на початку та періодично протягом курсу терапії.

Антихолінергічні ефекти. Карбалекс ретард виявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнтам з підвищеним внутрішньоочним тиском слід перебувати під пильним наглядом під час терапії.

Психічні ефекти. Слід пам'ятати про ймовірність активізації латентного психозу та у пацієнтів літнього віку – сплутаності свідомості або збудженості.

Ендокринні ефекти. Були зареєстровані випадки проривних кровотеч у жінок, які отримували Карбалекс у комбінації з гормональними протизаплідними засобами. Оскільки Карбалекс може негативно впливати на ефективність гормональних контрацептивів, жінкам репродуктивного віку слід порадити розглянути можливість застосування альтернативних форм контрацепції під час застосування препарату. Через індукцію ферментів печінки Карбалекс може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону (тобто перешкоджати ефективній контрацепції).

Моніторинг рівня препарату у плазмі крові. Незважаючи на те, що кореляція між дозуванням та рівнем карбамазепіну у плазмі крові, а також між рівнем карбамазепіну у плазмі крові та клінічною ефективністю і переносимістю, недостовірна, моніторинг рівня препарату у плазмі крові може бути доцільним у таких випадках: при раптовому підвищенні частоти нападів, перевірці дотримання пацієнтом режиму призначеної терапії при вагітності, при лікуванні дітей та підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату.

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна препарату Карбалекс ретард може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни препарату пацієнтам з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат має відбуватися на тлі терапії відповідним лікарським препаратом (наприклад діазепам внутрішньовенно, ректально, або фенітоїн внутрішньовенно).

Переведення хворого з прийому таблеток на прийом таблеток ретард. Клінічний досвід показує, що у деяких хворих при застосуванні таблеток ретард може виникнути необхідність у підвищенні дози препарату.

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози препарату Карбалекс ретард слід підбирати з обережністю.

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Оскільки препарат знижує швидкість реакцій, слід бути обережними під час керування автотранспортом і роботи зі складними механізмами у період застосування Карбалекс ретард.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ефективність лікарських засобів, таких як пероральні коагулянти (похідні кумарину), кінідин, гормональні контрацептиви, деякі антибіотики (доксциклін), пов'язаних з індукцією печінкових ферментів може знизитись.

Слід уникати вживання грейпфрутового соку, який значно підвищує всмоктування карбамазепіну. Прийом карбамазепіну впливає на зміну лабораторних показників роботи щитовидної залози (тиреоїдних гормонів).

Цитохром P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 може спричинити підвищення

концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

Карбамазепін є потужним індуктором CYP3A4 та інших ферментних систем фази I та фази II печінки, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються CYP3A4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікосомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіол-похідних із карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікосомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну в плазмі крові. Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призводити до появи небажаних реакцій (наприклад запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), то дозування препарату Карбалекс необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівень у плазмі крові при одночасному застосуванні з такими препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропаксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

Антибіотики: макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин, тролеандоміцин, йозаміцин, кларитроміцин).

Антидепресанти: дезипрамін, флуоксетин, флувоксамін, нефазодон, пароксетин, тразодон, вілоксазин.

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

Противірусні засоби: азоли (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

Противірусні препарати: інгібітори протеази для ВІЛ (наприклад ритонавір).

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань ШКТ: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксипутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

Інші речовини: грейпфрутовий сік, нікотинамід (у дорослих, тільки у високих дозах).

Препарати, які можуть підвищувати рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію), дозування препарату Карбалекс ретард необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо Карбалекс ретард приймати одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід та валпромід.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Може бути необхідною корекція дози препарату Карбалекс ретард при одночасному застосуванні з такими препаратами.

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, фенсуксимід, фенітоїн та фосфенітоїн, примідон та клоназепам (хоча дані щодо нього суперечливі).

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

Взаємодія з іншими речовинами: препарати лікарських трав, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Вплив препарату Карбалекс ретард на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Можлива необхідність корекції дозування нижче наведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

Аналгетики, протизапальні препарати: метадон, парацетамол, феназон (антипирин), трамадол.

Антибіотики: доксициклін.

Антикоагулянти: пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин, фенпрокоумон, дикумарол та аценокумарол).

Антидепресанти: бупропіон, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін). Карбалекс не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (MAO); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору MAO (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідом, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Повідомлялося про підвищення рівня фенітоїну у плазмі крові внаслідок дії карбамазепіну, так і про його зниження та про поодинокі випадки збільшення рівня мефенітоїну у плазмі крові.

Протигрибкові препарати: ітраконазол.

Антигельмінтні препарати: празиквантел.

Протипухлинні препарати: імаїніб.

Нейролептичні препарати: клозапін, галоперидол та бромперидол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, зипразидон.

Противірусні препарати: інгібітори протеази для лікування ВІЛ (наприклад індинавір, ритонавір, саквінавір).

Анксиолітики алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви (слід розглянути можливість застосування альтернативних методів контрацепції).

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад фелодипін, дигоксин.

Кортикостероїди: кортикостероїди (наприклад преднізолон, дексаметазон).

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Взаємодія з іншими препаратами препарати, що містять естрогени та/або прогестерони.

Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.

Одночасне застосування карбамазепіну та леветирацетаму може призвести до посилення токсичності карбамазепіну.

Одночасне застосування карбамазепіну та ізоніазиду може призвести до посилення гепатотоксичності ізоніазиду.

Одночасне застосування карбамазепіну і перепаратів літію або метоклопраміду, а також карбамазепіну і нейролептиків (галоперидол, тіоридазин) може призвести до посилення побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові).

Комбінована терапія препаратом Карбалекс ретард та деякими діуретиками (гідрохлортіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих препаратів, а пацієнти потребують пильного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром'язової блокади.

Карбамазепін, як і інші психотропні препарати, може знижувати переносимість алкоголю, тому пацієнтам рекомендовано утримуватися від вживання алкоголю.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як *протисудомний засіб* Карбалекс ретард ефективний при фокальних (парціальних) судомних нападах (простих і комплексних), що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, при генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типівпадів.

У клінічних дослідженнях при застосуванні препарату Карбалекс ретард як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) була відзначена психотропна дія препарату, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності. За даними деяких досліджень, вплив препарату Карбалекс ретард на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або сумнівним, або негативним. В інших дослідженнях був відзначений позитивний вплив препарату на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам'ятовування.

Як *нейротропний засіб* Карбалекс ретард ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, Карбалекс ретард застосовується для полегшення нейрогенного болю при різних станах, у тому числі при сухотці спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постгерпетичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції Карбалекс ретард підвищує поріг судомної готовності (який при цьому стані знижений) і зменшує вираженість клінічних проявів синдрому, таких як збудливість, тремор, порушення ходи. У хворих на нецукровий діабет центрального генезу Карбалекс ретард зменшує діурез і відчуття спраги.

Підтверджено, що як *психотропний засіб* Карбалекс ретард ефективний при: лікуванні гострих маніакальних станів підтримуючому лікуванні біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як монотерапія, так і в комбінації з нейролептичними засобами, антидепресантами або препаратами літію); шизоафективних психозах маніакальних психозах, при яких він застосовується у комбінації з нейролептиками; а також при гострій поліморфній шизофренії (*rapid cycling episodes*). Механізм дії карбамазепіну – активної речовини препарату Карбалекс ретард – з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Встановлено, що головним механізмом дії препарату є запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату в основному зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, у той час як антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

Фармакокінетика.

Після орального застосування карбамазепін майже повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. С тах при одноразовому прийомі досягається через 12 годин. Зв'язок з білками крові – 70-80 %. У спинномозковій рідині і слині утворюється концентрація, пропорційна до частки незв'язаної з білками активної речовини (20-30 %). Проникає у материнське молоко (25-60 % від рівня в плазми) і через плацентарний бар'єр. Уявний об'єм розподілу становить 0,8-1,9 л/кг. При одноразовому прийомі $T_{1/2}$ – 25-65 годин; при довготривалому застосуванні – 8-29 годин (унаслідок індукції ферментів метаболізму). У пацієнтів, які застосовують індуктори монооксигеназної системи (фенітоїн, фенобарбітал), $T_{1/2}$ складає 8-10 годин. Карбамазепін метаболізується у печінці і виводиться переважно нирками. Пролонгована дія таблеток не залежить від прийому їжі. При бажанні таблетки можна розчинити в рідині (вода, чай, апельсиновий сік, молоко) без ризику втрати їхнього ефекту. Пригнічуючи активність ензимів CYP-450-3A4 у шлунку та печінці, грейпфрутовий сік значно підвищує біодоступність карбамазепіну. Початок протисудомної дії варіює від кількох годин до кількох днів (іноді до 1 місяця).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Карбалекс 300 мг ретард: білого або майже білого кольору круглі таблетки з двома розподільними рисками з одного боку таблетки;

Карбалекс 600 мг ретард: білого або майже білого кольору витягнуті таблетки, з одною рисою з обох боків.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Г.Л. Фарма ГмбХ/G.L. Pharma GmbH

Місцезнаходження.

Шлоссплац 1, 8502 Ланах, Австрія/Schlossplatz 1, 8502 Lannach Austria