

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРБАМАЗЕПІН-ФС 200 РЕТАРД (CARBAMAZEPINE-PS 200 RETARD) КАРБАМАЗЕПІН-ФС 400 РЕТАРД (CARBAMAZEPINE-PS 400 RETARD)

Склад:

діюча речовина: карбамазепін;

1 таблетка містить 200 мг або 400 мг карбамазепіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат, поліакрилатна дисперсія.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, білого або майже білого кольору, з рискою.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду. Код АТХ N03AF01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард проявляють протиепілептичну, нейротропну і психотропну активність.

Як протиепілептичний засіб активний щодо парціальних судомних нападів (простих і складних), без або з вторинною генералізацією; генералізованих тоніко-клонічних судом, а також комбінації цих типів судомних нападів.

Механізм дії карбамазепіну, діючої речовини препарату, встановлений лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани гіперактивних нервових клітин, пригнічує повторні розряди нейронів, знижує синаптичне розповсюдження збудливих імпульсів. Можливо, протисудомна дія карбамазепіну пов'язана з попередженням повторних розрядів шляхом блокади натрієвих каналів.

Протисудомна дія може також бути пов'язана зі зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією нейрональних мембран.

Попереджує напади невралгії трійчастого нерва.

Антипсихотична дія карбамазепіну може бути пов'язана з пригніченням обігу дофаміну і норадреналіну у головному мозку.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і відносно повільно.

Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) крові досягається через 24 години. Прийом їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування карбамазепіну.

При застосуванні ретардної форми таблеток спостерігали нижчу на 15 % біодоступність порівняно з таблетками негайного вивільнення діючої речовини. Біодоступність коливається у межах 85-100 %.

Рівноважні концентрації препарату у плазмі крові досягаються у межах 1-2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовуються одночасно), а також від стану хворого, дози препарату і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості хворих ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрація карбамазепін-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) досягає приблизно 30 % від концентрації карбамазепіну.

Зв'язування карбамазепіну з білками плазми крові досягає 70-80 %. Концентрація незміненого карбамазепіну у спинномозковій рідині і слині пропорційна до частки активної речовини, не зв'язаної з білками (20-30 %).

Проникає у грудне молоко (25-60 % від рівня карбамазепіну у плазмі крові) і через плацентарний бар'єр. Уявний об'єм розподілу становить 0,8-1,9 л/кг.

Карбамазепін метаболізується у печінці, переважно епоксидним шляхом, з утворенням кількох метаболітів: 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югати з глюкуроновою кислотою, моногідроксильовані похідні, а також N-глюкуроніди. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну у карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4.

Після одноразового прийому препарату період напіввиведення ($T_{1/2}$) незміненого карбамазепіну становить у середньому приблизно 36 годин, а після повторного застосування препарату – у середньому 16-24 години (внаслідок аутоіндукції ферментів метаболізму) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9-10 годин.

Середній період напіввиведення карбамазепін-10,11-епоксиду з плазми крові після одноразового прийому становить приблизно 6 годин.

Після одноразового прийому внутрішньо 400 мг карбамазепіну 72 % прийнятої дози виводиться з сечею і 28 % – з калом. Приблизно 2 % прийнятої дози виводяться з сечею у вигляді незміненого карбамазепіну, приблизно 1 % – у вигляді фармакологічно активного 10,11-епоксидного метаболіту і приблизно 30 % – у вигляді інших метаболітів.

У дітей через більш швидку елімінацію карбамазепіну може бути потрібним застосування вищих доз препарату з розрахунку на кілограм маси тіла, порівняно з дорослими.

Немає даних, які свідчили б про те, що фармакокінетика карбамазепіну змінюється у пацієнтів літнього віку (порівняно з дорослими особами молодого віку).

Даних про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки поки що немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія:

-складні або прості парціальні судомні напади (з втратою або без втрати свідомості) із вторинною генералізацією або без неї;

-генералізовані тоніко-клонічні судомні напади;

-змішані форми судомних нападів.

Препарат застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

Гострі маніакальні стани; підтримуюча терапія біполярних афективних розладів з метою профілактики загострень або ослаблення клінічних проявів загострення.

Синдром алкогольної абстиненції (для запобігання судомним нападам).

Ідіопатична невралгія трійчастого нерва.

Ідіопатична невралгія язикоглоткового нерва.

Протипоказання.

-Підвищена чутливість до карбамазепіну або до схожих у хімічному відношенні лікарських засобів (наприклад, трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату;

-атріовентрикулярна блокада;

-наявність в анамнезі епізодів пригнічення функції кровотворення кісткового мозку;

-печінкова порфірія в анамнезі (наприклад, гостра переміжна порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри).

Не слід призначати препарат у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цитохром Р450 3А4 (СУР 3А4) є основним ферментом, який забезпечує утворення карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування з Карбамазепіном-ФС 200 ретард або Карбамазепіном-ФС 400 ретард інгібіторів СУР 3А4 може призвести до підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може спричинити появу побічних реакцій. Сумісне застосування індукторів СУР 3А4 може призвести до прискорення метаболізму Карбамазепіну-ФС 200 ретард і Карбамазепіну-ФС 400 ретард і, таким чином, до можливого зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові і тому – до можливого зменшення вираженості терапевтичного ефекту.

Аналогічно, припинення застосування індукторів ферменту СУР 3А4 може зменшити рівень метаболізму карбамазепіну і призвести до підвищення його концентрації у плазмі крові.

Карбамазепін є потужним індуктором СУР 3А4 та інших ферментних систем фази I та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються СУР 3А4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

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

Препарати, які можуть підвищувати рівні карбамазепіну і/або карбамазепін-10,11-епоксиду у плазмі крові:

ізоніазид, верапаміл, дилтіазем, ібупрофен, декстропропаксифен, можливо – флуоксетин, флувоксамін; дезипрамін, нефазодон, вілоксазин, тразодон, пароксетин, циметидин, омепразол; ацетазоламід, даназол, нікотинамід (у дорослих – тільки у високих дозах); вігабатрин, стирипентол, макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин, тролеандоміцин, джозаміцин), ципрофлоксацин; азоли, наприклад, ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол (пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби), лоратадин, терфенадин, оланзапін, грейпфрутовий сік, інгібітори протеаз для лікування ВІЛ-інфекції (наприклад, ритонавір), оксibuтинін, дантролен, тиклопідин.

Повідомлялося про підвищення концентрації активного метаболіту карбамазепін-10,11-епоксиду під впливом локсапіну, кветіапіну, примідону, прогабиду, вальпроєвої кислоти, валноктаміду та вальпроміду.

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну і/або карбамазепін-10,11-епоксиду у плазмі крові може призвести до виникнення побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливості, атаксії, диплопії), слід коригувати дозу Карбамазепіну-ФС 200 ретард, Карбамазепіну-ФС 400 ретард і/або регулярно досліджувати рівні карбамазепіну у плазмі крові.

Препарати, які можуть знижувати рівні карбамазепіну у плазмі крові: фелбамат, метсуксимід, фенобарбітал, окскарбазепін, фенсуксимід, фенітоїн (для запобігання інтоксикації фенітоїном та субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну рекомендовано

скорегувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові до 13 мікрограм/мл перед початком лікування карбамазепіном), фосфенітоїн, примідон і клоназепам (хоча дані щодо нього суперечливі), теофілін, амінофілін, рифампіцин, цисплатин або доксорубіцин.

Мефлохін може протидіяти протисудомному ефекту карбамазепіну. Тому може знадобитися коригування доз Карбамазепіну-ФС 200 ретард і Карбамазепіну-ФС 400 ретард.

Повідомлялося, що ізотретиноїн змінює біодоступність і/або кліренс карбамазепіну і карбамазепін-10,11-епоксиду; у цьому випадку необхідний контроль концентрації карбамазепіну у плазмі крові.

Концентрація карбамазепіну у плазмі крові може знижуватись при одночасному застосуванні звіробою продірявленого (*Hipericum perforatum*).

Вплив Карбамазепіну-ФС 200 ретард і Карбамазепіну-ФС 400 ретард на концентрацію у плазмі крові препаратів, що застосовуються як супровідна терапія. Карбамазепін може знизити концентрацію або зменшити і навіть повністю нівелювати ефекти деяких препаратів. Може бути необхідною корекція доз

таких препаратів: левотироксин, клобазам, клоназепам, етосуксимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, тіагабін, топірамаат, примідон, вальпроєва кислота, зонісамід, алпрозолам, мідазолам, кортикостероїди (наприклад, преднізолон, дексаметазон); циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус,

доксидипілін, рифабутин; похідні дигідропіридину (наприклад, фелодипін і ісрадипін), дигоксин, хінідин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадин; інгібітори протеази для лікування ВІЛ (наприклад індинавір, саквінавір, ритонавір), метадон, парацетамол, феназон (антипірин), трамадол, препарати, які містять естрогени і/або прогестерони (необхідний підбір альтернативних методів контрацепції, див. розділ «Особливості застосування»), теofilін, пероральні антикоагулянти (варфарин, фенпрокумон, дикумарол і ацетокумарол), бупропіон, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін), клозапін, галоперидол, бромперидол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, арипіпразол, палиперидон, зипразидон, ітраконазол, вориконазол, апрепітант, празиквантел, альбендазол, тадалафіл, бупренорфін, гестринон, тиболон, тореміфен, міансерин, сертралін, іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус.

Є повідомлення про те, що при прийомі карбамазепіну рівень фенітоїну у плазмі крові може як підвищуватися, так і знижуватися, а рівень мефенітоїну – підвищуватися (в окремих випадках). *Комбінації, які слід враховувати.* Одночасне застосування карбамазепіну та леветирацетаму може призвести до посилення токсичності карбамазепіну. Існують повідомлення про посилення гепатотоксичності, спричиненої ізоніазидом, у випадках, коли його приймали одночасно з карбамазепіном. Тривале застосування карбамазепіну з парацетамолом (ацетамінофеном) може призвести до розвитку гепатотоксичності.

Комбіноване застосування карбамазепіну і літію може призвести до посилення нейротоксичності, незважаючи на те, що рівень літію у плазмі крові залишається у межах терапевтичного діапазону. Комбіноване застосування карбамазепіну та метоклопраміду або нейролептичних засобів (галоперидолу, тіоридазину) також може призвести до підвищення частоти небажаних неврологічних реакцій. Оскільки Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард має структурну схожість із трициклічними антидепресантами, його не слід призначати у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО); перед призначенням препаратів карбамазепіну інгібітори МАО потрібно відмінити як мінімум за 2 тижні або, якщо дозволяє клінічна ситуація, навіть раніше.

Одночасне застосування Карбамазепіну-ФС 200 ретард або Карбамазепіну-ФС 400 ретард з деякими діуретичними засобами (гідрохлоротіазидом, фуросемідом) може призводити до гіпонатріємії, що супроводжується клінічними проявами.

Карбамазепін може протидіяти ефектам недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад, панкуронію). У випадку застосування такої комбінації лікарських засобів може виникнути необхідність підвищення дози вказаних міорелаксантів; слід уважно спостерігати за пацієнтами, оскільки можливе швидше, ніж очікувалося, припинення дії міорелаксантів.

Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард, як і інші психотропні засоби, може знижувати переносимість алкоголю. У зв'язку з цим пацієнту рекомендується відмовитися від вживання алкоголю.

Вплив на серологічні дослідження. Карбамазепін може дати хибно-позитивний результат ВЕРХ аналізу для визначення концентрації перфеназину. Карбамазепін і карбамазепін-10,11-епоксид можуть дати хибно-позитивний результат імунологічного аналізу методом поляризованої флюоресценції для визначення концентрації трициклічних антидепресантів.

Особливості застосування.

Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард 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 пацієнтів з перерваними курсами терапії препаратом Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард. Препарат зазвичай неефективний при малих нападах (petit mal, абсанс) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів може виникати у пацієнтів з атипovими абсансами.

Гематологічні ефекти. Із застосуванням карбамазепіну пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії; однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при застосуванні карбамазепіну. Відомо, що сумарний ризик розвитку агранулоцитозу у загальній популяції, яка не отримувала лікування карбамазепіном, досягав 4,7 випадку на 1 млн населення на рік, а апластичної анемії – 2 випадки на 1 млн населення на рік. Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів у зв'язку з прийомом карбамазепіну.

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 (а також, можливо, кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

У випадках, коли під час лікування відзначений низький рівень кількості лейкоцитів або тромбоцитів (або має місце тенденція до їх зниження), слід уважно спостерігати за станом пацієнта і показниками розгорнутого клінічного аналізу крові. При розвитку вираженої лейкопенії, прогресуючої або із клінічними проявами типу гарячки або болю у горлі препарат слід відмінити. Якщо виявлено ознаки значного пригнічення кісткового мозку, препарат також слід відмінити.

Необхідно довести до відома пацієнтів та їх близьких про ранні ознаки токсичності, властиві можливим гематологічним порушенням, а також про симптоми з боку шкірних покривів і печінки. Пацієнта слід поінформувати про необхідність негайно звернутися до лікаря у разі появи таких небажаних реакцій як гарячка, біль у горлі, висипи на шкірі, виразки у порожнині рота, безпричинне виникнення синців, геморагій у вигляді петехій або пурпури.

Тяжкі дерматологічні реакції. Тяжкі дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН або синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні карбамазепіну виникають дуже рідко. Пацієнти з тяжкими дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати летальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН відзначаються протягом перших кількох місяців лікування карбамазепіном. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад, ССД,

синдром Лайєлла/ТЕН), прийом препарату слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію. *Фармакогеноміка.* З'являється все більше свідчень про вплив різних алелів HLA на схильність пацієнта до виникнення побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою.

Зв'язок з (HLA)-B*1502. Ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД або ТЕН, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алеля (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.

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до групи ризику, перед початком лікування Карбамазепіном-ФС 200 ретард або Карбамазепіном-ФС 400 ретард слід провести тестування на наявність алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на наявність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то застосування препарату Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард розпочинати не слід, якщо тільки переваги такого лікування не перевищують ризику. Пацієнти, які пройшли обстеження та отримали негативний результат щодо наявності (HLA)-B*1502, мають низький рівень розвитку ССД, хоча дуже рідко такі реакції можуть ще зустрічатися.

Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД або ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані із виникненням таких синдромів. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД або ТЕН, у пацієнтів, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо може застосуватися інша, альтернативна терапія. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів серед національностей з низьким коефіцієнтом наявності алеля (HLA)-B*1502, а також у осіб, які вже отримують Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард, оскільки ризик виникнення ССД або ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності у генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

Зв'язок з (HLA)-A*3101. Лейкоцитарний антиген людини (HLA)-A*3101 може бути фактором ризику розвитку побічних реакцій з боку шкіри, таких як ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, макулопапульозний висип. Тому при виявленні наявності алеля (HLA)-A*3101 від застосування препарату слід утриматись.

Однак результати генетичного скринінгу не повинні замінювати відповідний клінічний нагляд та управління лікуванням.

Роль інших можливих факторів, таких як дозування протиепілептичного засобу, дотримання режиму терапії, супутня терапія, вплив інших захворювань у виникненні цих тяжких побічних реакцій з боку шкіри та моніторинг шкірних порушень не вивчалися.

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, пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату у разі, якщо з його продовженням реакція погіршиться. Наявність у пацієнта алеля (HLA)-A*3101 є фактором ризику виникнення у нього менш серйозних шкірних реакцій на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних препаратів або незначний висип (макулопапульозний висип). Однак не було встановлено, що наявність у пацієнта алеля (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

Гіперчутливість. Карбамазепін 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з реакціями гіперчутливості на карбамазепін повинні бути проінформовані про те, що приблизно 25-30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

При появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард слід негайно припинити.

Напади. Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 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 слід негайно припинити. Підвищення частоти нападів може мати місце під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

Функція печінки. На початку терапії препаратом та періодично протягом лікування необхідно оцінювати функцію печінки, 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. Деякі показники лабораторних аналізів, за допомогою яких оцінюють функціональний стан печінки, у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ). Це, імовірно, відбувається через індукцію печінкових ферментів. Індукція ферментів може також призводити до помірного підвищення рівня лужної фосфатази. Таке підвищення функціональної активності печінкового метаболізму не є показником для відміни карбамазепіну.

Тяжкі реакції з боку печінки через застосування карбамазепіну трапляються дуже рідко. У разі виникнення ознак і симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування Карбамазепіном-ФС 200 ретард або Карбамазепіном-ФС 400 ретард призупинити до отримання результатів обстеження.

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

Гіпонатріємія. Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з існуючими порушеннями функції нирок або у пацієнтів із супутнім застосуванням лікарських засобів, що знижують рівень натрію (наприклад, діуретики, лікарські засоби, що асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед початком лікування слід виміряти рівень натрію у крові. Далі слід вимірювати кожні два тижні, потім з інтервалом в один місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежити кількість вживання води.

Антихолінергічні ефекти. Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском повинні перебувати під пильним наглядом під час терапії та проводити контроль показників внутрішньоочного тиску.

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

Наявні окремі свідчення про розвиток суїцидальних думок і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Мета-аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів показав незначне підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику не відомий, а доступні дані не виключають можливості підвищеного ризику для карбамазепіну. Тому пацієнтів слід перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо необхідно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які

доглядають за пацієнтами) слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

Ендокринні ефекти. Були зареєстровані випадки проривних кровотеч у жінок, які отримували карбамазепін у комбінації з гормональними протизаплідними засобами. Оскільки Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард можуть 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 карбамазепін може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону (тобто перешкоджати ефективній контрацепції). Пацієнтки, які приймають карбамазепін і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену.

Є окремі повідомлення про порушення чоловічої фертильності та/або порушення сперматогенезу.

Гіпотиреоїдизм. Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв'язку з цим необхідним є збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози у пацієнтів з гіпотиреоїдизмом.

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 та переносимістю недостовірні, моніторинг рівня препарату у плазмі крові може бути доцільним у таких випадках: при раптовому підвищенні частоти нападів, перевірці комплаєнсу пацієнта, 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 Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відмінити поступово протягом 6 місяців. У разі необхідності раптової відміни терапії препаратом у пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат повинен відбуватися на тлі терапії відповідним лікарським препаратом (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікування Карбамазепіном-ФС 200 ретард і Карбамазепіном-ФС 400 ретард вагітних жінок, хворих на епілепсію, слід здійснювати з особливою обережністю.

Для жінок репродуктивного віку препарат необхідно при можливості застосовувати у режимі монотерапії, оскільки частота вроджених аномалій плода у жінок, яким проводилося лікування комбінацією протиепілептичних засобів, вища, ніж у тих, які отримували кожен із цих засобів у вигляді монотерапії. Якщо жінка, яка приймає Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард, завагітніла, або якщо питання про призначення препарату постає у період вагітності, необхідно порівняти очікувані переваги терапії і можливі ризики ускладнення, особливо у I триместрі вагітності.

Слід призначати мінімальну ефективну дозу препарату. Рекомендується регулярний контроль рівня активної речовини у плазмі крові.

У період вагітності не слід припиняти ефективне протиепілептичне лікування, оскільки загострення захворювання становить небезпеку для матері і плода.

Відомо, що діти, які народжуються у матерів, хворих на епілепсію, частіше від інших схильні до порушень внутрішньоутробного розвитку, включаючи вади розвитку. Повідомлялося, що карбамазепін, як і всі інші протиепілептичні засоби, підвищує ризик виникнення цих порушень, але остаточне підтвердження цієї інформації відсутнє. Існують поодинокі повідомлення про випадки вроджених захворювань і вад розвитку, включаючи щілину хребта (spina bifida) та інші аномалії розвитку, такі як краніофациальні дефекти,

кардіоваскулярні мальформації, гіпоспадія та аномалії розвитку різних систем організму, які асоціюються із застосуванням карбамазепіну.

Пацієток слід інформувати про можливість підвищення ризику виникнення вад розвитку плода та надавати можливість проводити антенатальну діагностику.

Спостереження та профілактика. Протиепілептичні засоби можуть посилювати дефіцит фолієвої кислоти. Це може сприяти збільшенню частоти уроджених дефектів у дітей, народжених у жінок, які приймали протиепілептичні засоби. Тому до та у період вагітності рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти.

Новонароджені. З метою профілактики підвищеної кровоточивості у новонароджених жінкам в останні тижні вагітності, а також новонародженим рекомендується призначати вітамін К₁.

Повідомлялося про кілька випадків судом і/або пригнічення дихання, блювання, діареї і/або зниження апетиту у новонароджених, матері яких приймали препарати карбамазепіну та інші протиепілептичні засоби. Ці реакції можуть являтися ознаками синдрому відміни.

Годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко, концентрації у ньому становлять 25-60 % від рівня у плазмі крові. Тому слід порівняти переваги і можливі небажані наслідки годування груддю за умови терапії Карбамазепіном-ФС 200 ретард або Карбамазепіном-ФС 400 ретард. Матері, які приймають препарат, можуть годувати своїх дітей груддю, але за умови, що за дитиною буде встановлено нагляд щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

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

Здатність пацієнта до швидкої реакції, особливо на початку терапії або у період підбору дози, може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості. Тому при керуванні автомобілем або роботі з механізмами пацієнту слід бути обережним або утримуватись від цього виду діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати перорально; добова доза зазвичай розподіляється на 2 прийоми. Препарат можна приймати під час або після їди, або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини. Перед початком лікування пацієнти, які належать до китайської етнічної групи Хан, або пацієнти тайського походження повинні, по можливості, пройти генетичне обстеження на наявність алелі HLA-B*1502, оскільки цей алель може спровокувати розвиток тяжкого карбамазепін-асоційованого синдрому Стівенса-Джонсона.

Епілепсія. У випадках, коли це можливо, Карбамазепін-ФС ретард слід призначати у вигляді монотерапії. Лікування слід розпочинати із застосування низької добової дози, яку у подальшому слід повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту.

Для підбору оптимальної дози препарату може виявитися корисним визначення рівня активної речовини у плазмі крові. Терапевтична концентрація препарату у плазмі крові має становити 4-12 мкг/мл. При призначенні препарату Карбамазепін-ФС ретард додатково до поточної протиепілептичної терапії дозу препарату слід поступово підвищувати, не змінюючи дози поточного (их) застосовуваного (их) протиепілептичного (их) препарату (ів) або, при необхідності, коригуючи її.

Переведення хворого з прийому таблеток на прийом таблеток ретард. У деяких хворих при застосуванні таблеток ретард може виникнути необхідність у підвищенні дози препарату.

Для дорослих початкова доза препарату становить 100-200 мг 1-2 рази на добу. Потім дозу повільно підвищують до досягнення оптимального ефекту; зазвичай він досягається при дозі 800-1200 мг на добу, розподіленій на 2 прийоми. Деяким хворим може знадобитися збільшення дози препарату Карбамазепін-ФС ретард до 1600 мг/добу або навіть до 2000 мг/добу.

Пацієнти літнього віку. Враховуючи взаємодії лікарських засобів та різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози препарату Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард слід підбирати з обережністю.

Діти. Рекомендується поступове збільшення початкової дози з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта. Звичайна доза карбамазепіну для дітей у середньому становить 10-20 мг/кг маси тіла на добу (розподілена на кілька прийомів).

Діти віком 5-10 років – 400-600 мг/добу.

Діти віком 10-15 років – 600-1000 мг/добу.

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах. Діапазон доз: зазвичай – від 400-1600 мг на добу, розподілених на 2 окремі прийоми. Зазвичай терапію слід проводити дозуванням 400-600 мг на добу. При гострому маніакальному стані рекомендується досить швидке підвищення дози до 800 мг/добу, в той час як з метою забезпечення оптимальної толерантності у рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендовано поступове підвищення малими дозами.

Синдром алкогольної абстиненції (для попередження судомних нападів). Середня доза – 600 мг на добу, розподілена на 2 прийоми. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад, до 1200 мг на добу, розподілену на 2 прийоми). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування слід розпочинати комбінацією препарату Карбамазепін-ФС ретард із седативно-снотворними препаратами (наприклад, із клOMETІАЗОЛОМ, ХЛОРДІАЗЕПОКСИДОМ), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фази лікування препаратом Карбамазепін-ФС ретард можна продовжувати у вигляді монотерапії.

Невралгія трійчастого нерва та язикоглоткового нерва. Початкова доза препарату Карбамазепін-ФС ретард становить 200-400 мг на добу. Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 400-800 мг на добу, розподілену на 1-2 прийоми). У деяких випадках може бути необхідним застосування добової дози препарату 1600 мг. Після припинення больових відчуттів дозу поступово знижувати до мінімальної підтримуючої. Рекомендована початкова доза для пацієнтів літнього віку становить 200 мг на добу, розподілену на 2 прийоми.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі не призначати дітям віком до 5 років.

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, пригнічений рівень свідомості сонливість, збудження, галюцинації, кома; затуманення зору, нерозбірливе 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.

Травна система: блювання, затримка проходження їжі з шлунка, зниження моторики товстої кишки.

Скелетно-м'язова система: повідомлялося про окремі випадки рабдоміолізу, пов'язаного з токсичним впливом карбамазепіну.

Сечовидільна система: затримка сечі, олігурія або анурія; затримка рідини; інтоксикація розведення (гіпонатріємія), зумовлена ефектом карбамазепіну, схожим з дією антидіуретичного гормону.

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

Лікування. Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування повинне ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Слід проводити визначення концентрації карбамазепіну у плазмі крові для підтвердження отруєння цим засобом та оцінки ступеня передозування.

Здійснюється евакуація вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування та повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Слід застосовувати симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, проводити моніторинг функцій серця, корекцію електролітних розладів.

Особливі рекомендації. При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення дофаміну 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, у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку пригнічення дихання) або паральдегіду; при розвитку гіпонатріємії (інтоксикації розведення) – 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.

Побічні реакції.

Певні типи небажаних реакцій, наприклад, з боку центральної нервової системи (ЦНС) (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), травної системи (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції виникають дуже часто або часто, особливо на початку лікування карбамазепіном, при застосуванні надто великої початкової дози препарату або 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 контролювати рівень активної речовини у плазмі крові.

Інші можливі побічні реакції.

З боку системи кровотворення: лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, лімфаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, істинна еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз і, можливо, гемолітична анемія, недостатність кісткового мозку.

З боку імунної системи: медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з пропасницею, шкірними висипами, васкулітом, лімфаденопатією, ознаками, що нагадують лімфому, артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (деструкція і зникнення внутрішньопечінкових жовчних протоків) (вказані прояви зустрічаються у різних комбінаціях). Можуть також вражатися інші органи (наприклад, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка). Асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи та обміну речовин: набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності крові внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що рідко призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними порушеннями. Підвищення рівня пролактину, що супроводжується або не супроводжується такими проявами як галакторея, гінекомастія; зміни показників функції щитовидної залози – зниження рівня L-тироксину (вільного тироксинутироксину, три-йодтироніну) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідрокси-холекальциферолу в крові), що призводить до остеомаліції/остеопорозу/зниження мінеральної щільності кісткової тканини; підвищення концентрації холестерину, у тому числі холестерину ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів.

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

З боку нервової системи: седативний ефект, аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, пурхаючий тремор, дистонія, тик); ністагм, орофациальна дискінезія, окорухові розлади, розладовлення (наприклад, дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетодні розлади, периферична нейропатія, парестезії, м'язова слабкість і парез, порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром, погіршення пам'яті.

З боку органів зору: порушення акомодатії зору (наприклад, помутніння зору), помутніння кришталика, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку органів слуху: розлади слуху, у т. ч. шум/дзвін у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, зміна сприйняття висоти звуку.

З боку серцево-судинної системи: порушення внутрішньосерцевої провідності; артеріальна гіпертензія або гіпотензія, брадикардія, аритмії, атріовентрикулярна блокада з непритомністю, судинний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби, тромбоемболія, тромбоемболія (наприклад, емболія легенів).

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

З боку травного тракту: сухість у роті, діарея, запор, біль у животі, глосит, стоматит, панкреатит, жоліт.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (внаслідок індукції цього ферменту у печінці), що 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 шкіри та підшкірної клітковини: алергічний дерматит з пропасницею або без неї, кропив'янка, інколи у тяжкій формі, ексфолюативний дерматит, еритродермія, системний червоний вовчак, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакція фоточутливості, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, випадання волосся, гірсутизм, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ліхеноїдний кератоз, оніхомадезис.

З боку опорно-рухового апарату: артралгії, м'язовий біль, м'язові спазми, дереломи.

З боку сечостатевої системи: тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад, альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини/азотемія), часте сечовипускання, затримка сечі, розлади статевої функції/імпотенція, порушення сперматогенезу (зниження кількості сперматозоїдів і/або рухливості).

Інфекції та інвазії: реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

Загальні порушення: втомлюваність.

Лабораторні дослідження: гіпогамаглобулінемія.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 5 блістерів у пачці картонній.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8.