ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕГРЕТОЛ®

(TEGRETOL®)

Склад:

діюча речовина: карбамазепін;

1 таблетка містить 200 мг карбамазепіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; натрію кармелоза (натрію карбоксиметилцелюлоза) низькозаміщена; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору округлі плоскі таблетки зі скошеними краями; з одного боку нанесено напис «CG», з іншого – «G/K» та риска.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як *протисудомний засіб* протиепілептичний препарат Тегретол® ефективний при парціальних нападах (простих і комплексних) із вторинною генералізацією та без неї; генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типів нападів.

У клінічних дослідженнях при застосуванні препарату Тегретол® 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.

Як *нейротропний засіб* Тегретол® ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: Так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, Тегретол® застосовується для полегшення нейрогенного болю при різних умовах. При синдромі алкогольної абстиненції Тегретол® підвищує поріг судомної готовності

(який при цьому стані знижений) і зменшує вираженість клінічних проявів синдрому, таких як збудливість, тремор, порушення ходи.

Підтверджено, що як *психотропний* засіб Тегретол® ефективний при афективних порушеннях, а саме: для лікування гострих маніакальних станів, для підтримуючого лікування біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як монотерапія, так і в комбінації з нейролептичними засобами, антидепресантами або препаратами літію).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після прийому таблеток карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і дещо повільно. Після разового прийому звичайної таблетки максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 12 годин.

Біодоступність різних лікарських форм препарату Тегретол® для перорального прийому, як було показано, лежить у межах 85–100 %.

Прийом їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування карбамазепіну.

При застосуванні до 300 мг карбамазепіну приблизно 75% від прийнятої дози потрапляє до системного кровотоку протягом 6 годин. Тому максимальна рекомендована добова доза для цієї лікарської форми становить 250 мг чотири рази на добу.

Концентрації в плазмі крові. Не відзначається клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування активної речовини після застосування різних лікарських форм препарату для прийому внутрішньо. Після одноразового прийому внутрішньо таблетки препарату, що містить 400 мг карбамазепіну, середнє значення C_{max} незміненої активної речовини досягає близько 4,5 мкг/мл.

Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості пацієнтів ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л). Концентрації карбамазепіну-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) становлять майже 30 % порівняно з концентраціями карбамазепіну.

Рівноважна концентрація препарату у плазмі крові досягається протягом 1–2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовують одночасно), а також від стану пацієнта, дози препарату і тривалості лікування.

Розподіл. Зв’язування карбамазепіну з білками плазми крові становить 70–80 %. Концентрація незміненого карбамазепіну у спинномозковій рідині і слині пропорційна частці незв’язаної з білками активної речовини (20–30 %). Концентрація карбамазепіну у грудному молоці становить 25–60 % його рівня у плазмі крові. Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар’єр. За умови повної абсорбції карбамазепіну уявний об’єм розподілу становить від 0,8 до 1,9 л/кг.

Метаболізм. Карбамазепін метаболізується у печінці переважно епоксидним шляхом, унаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолова похідна та її кон’югат з глюкуроновою кислотою. На першому етапі відбувається окислення до карбамазепін-10,11-епоксиду, переважно через ізофермент цитохрому Р450 3А4. Вважається, що людська мікросомальна епоксид-гідролаза відповідає за утворення фармакологічно активного карбамазепіну-10,11 епоксиду, який майже повністю трансформується в похідну 10,11-трансдіол та її глюкуроніди. Унаслідок цих метаболічних реакцій утворюється також і «малий»

метаболіт – 9-гідрокси-метил-10-карбамоїлакридан. Після одноразового перорального застосування карбамазепіну приблизно 30 % активної речовини визначається у сечі у вигляді кінцевих продуктів епоксидного метаболізму. Інші важливі шляхи біотрансформації карбамазепіну призводять до утворення різних моногідроксилатних похідних, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється з участю уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT2B7).

Карбамазепін індукує власний метаболізм.

Виведення. Після одноразового прийому препарату внутрішньо період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому 36 годин, а після повторного прийому препарату – у середньому 16–24 години (внаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки) 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 метаболіту 10,11-епоксиду з плазми крові становить приблизно 6 годин після разового перорального прийому епоксиду.

Після разового перорального прийому карбамазепіну у дозі 400 мг 72 % прийнятої дози виводиться із сечею, а 28 % – з калом. Майже 2 % прийнятої дози виводиться із сечею у вигляді незміненого препарату і приблизно 1 % – у вигляді фармакологічно активного метаболіту 10,11-епоксиду та приблизно 30% у вигляді карбамазепін-10,11-трансдіолу та інших неактивних метаболітів.

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.

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

Пацієнти з порушеною функцією нирок або печінки. Даних про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Епілепсія:

- 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.

- Тегретол® можна застосовувати як і у вигляді монотерапії, так і в складі комбінованої терапії.

- Тегретол зазвичай не ефективний при абсансах (легка форма епілептичного нападу) та міоклонічних нападах. (див. " Особливості застосування.").

· Гострі маніакальні стани; підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах з метою профілактики загострень або для 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.

Протипоказання.

Тегретол® протипоказаний:

· при встановленій гіперчутливості до карбамазепіну та окскарбазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (таких як трициклічні антидепресанти), 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;

· у комбінації з інгібіторами моноамінооксидази (МАО).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цитохром Р450 3А4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 або інгібіторів епоксид-гідролази з карбамазепіном може спричиняти підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Отже, слід скоригувати дозу препарату Тегретол® та забезпечити контроль його рівнів у плазмі крові. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у сироватці крові та зменшення терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові. Отже, може бути необхідним коригування дози препарату Тегретол®.

Карбамазепін є потужним індуктором CYP3A4 та інших ферментних систем фази I та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно

метаболізуються CYP3A4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідролази (наприклад вальпроєвої кислоти) може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Одночасне застосування карбамазепіну з пероральними антикоагулянтами прямої дії (ривароксабаном, дабігатраном, апіксабаном, едоксабаном) може призвести до зниження концентрації пероральних антикоагулянтів прямої дії в плазмі крові і, таким чином, до підвищення ризику тромбозу. Отже, якщо сумісне застосування є необхідним, пацієнти мають знаходитись під ретельним контролем щодо появи симптомів тромбозу.

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призводити до появи небажаних реакцій (таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), то дозування препарату Тегретол® необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

Протигрибкові засоби: азоли (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигістамінні препарати: терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

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: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

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

Підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію, затуманення зору, ністагм). Тому дозування лікарського засобу Тегретол® необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо Тегретол® приймати одночасно з препаратами, які підвищують рівень цього метаболіту в плазмі, наприклад: бриварацетам, локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід та валпромід.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Може бути необхідною корекція дози препарату Тегретол® при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітал, 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*).

Мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту препарату Тегретол®. Тому дозу препарату Тегретол® необхідно відкоригувати.

Ізотретиноїн, як повідомляється, змінює біодоступність та/або кліренс карбамазепіну і карбамазепіну-10, 11-епоксиду; необхідно контролювати концентрацію карбамазепіну у плазмі крові.

Вплив препарату Тегретол® на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Може виникнути необхідність корекції дозування нижченаведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

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

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

Антикоагулянти: пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин, фенпрокумон, дикумарол, аценокумарол, ривароксабан, дабігатран, апіксабан, едоксабан).

Антидепресанти: бупропіон, циталопрам, міансерин, нефазодон, сертралін, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін).

Протиблювотні: аперпітант.

Протиепілептичні препарати: бриварацетам, клобазам, клоназепам, еслікарбазепін, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Повідомлялось як 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. Щоб уникнути інтоксикації фенітоїном та виникнення субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну рекомендована плазмова концентрація фенітоїну не повинна перевищувати 13 мкг/мл до початку терапії карбамазепіном. Є окремі повідомлення про підвищення концентрації мефенітоїну в плазмі крові на фоні прийому карбамазепіну, що у рідкісних випадках спричиняє сплутаність свідомості та навіть кому.

Протигрибкові препарати: ітраконазол, вориконазол, кетоназол.

Антигельмінтні препарати: альбендазол, празиквантел.

Протипухлинні препарати: циклофосфамід, іматиніб, лапатиніб, темсиролімус.

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

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

Анксіолітики: 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, ісрадипін, дигоксин, хінідин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадин.

Кортикостероїди, зокрема преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, сиролімус, такролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин. Передбачається, що карбамазепін сприяє виведенню гормонів щитовидної залози та підвищенню потреби в них у пацієнтів з гіпотиреозом. Тому слід перевіряти функцію щитовидної залози у пацієнтів, які отримують замісну терапію, як на початку, так і в кінці лікування препаратом Тегретол®.

При необхідності дозу гормонів щитовидної залози слід скоригувати. Функція щитовидної залози може змінюватись, зокрема, у разі одночасного застосування карбамазепіну та інших протисудомних засобів (наприклад фенобарбіталу).

Взаємодія з іншими препаратами: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони (слід

розглянути альтернативні методи контрацепції); бупренофін, гестринон, тиболон, тореміфен, міансерин, сертралін.

Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.

Тривале застосування карбамазепіну з парацетамолом (ацетамінофеном) може бути зв’язано з розвитком гепатотоксичності.

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

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

Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або інтраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби.

Одночасне застосування карбамазепіну і препаратів 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). Тому необхідно уважно стежити за клінічними симптомами. Не менше ніж 8 тижнів має минути після закінчення попереднього лікування нейролептиками. Також слід уникати одночасного лікування. Пацієнтів слід контролювати щодо виникнення таких нейротоксичних симптомів: нестійка хода, атаксія, горизонтальний ністагм, посилені пропріоцептивні м'язові рефлекси, м'язові судоми (фасцикуляції).

Згідно з опублікованими даними, додавання карбамазепіну до поточної терапії нейролептичними засобами може збільшувати ризик злоякісного нейролептичного синдрому або синдрому Стівенса — Джонсона.

У разі одночасного застосування ізотретиноїну (засобу для лікування акне) і карбамазепіну слід контролювати рівень карбамазепіну в плазмі.

Комбінована терапія препаратом Тегретол® та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може послаблювати ефект гормональних контрацептивів, крім того під час застосування гормональних контрацептивів може виникнути раптова проривна кровотеча. Тому або контрацептив повинен містити більше 50 мкг естрогену, або слід рекомендувати інші, негормональні, методи контрацепції.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м’язових релаксантів (наприклад панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих препаратів, а пацієнти потребують ретельного 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.

Карбамазепін може знижувати рівні бупропіону в плазмі крові та підвищувати рівень метаболіту гідроксибупропіону, тим самим знижуючи клінічну ефективність і безпеку бупропіону.

Одночасне застосування карбамазепіну з пероральними антикоагулянтами прямої дії (ривароксабаном, дабігатраном, апіксабаном, едоксабаном) може призвести до зниження концентрації пероральних антикоагулянтів прямої дії в плазмі крові і, таким чином, до підвищення ризику тромбозу. Отже, якщо сумісне застосування є необхідним, пацієнти мають знаходитись під ретельним контролем щодо появи симптомів тромбозу.

Протипоказана взаємодія.

Оскільки карбамазепін структурно близький до трициклічних антидепресантів, Тегретол® протипоказано застосовувати одночасно з інгібіторами моноамінооксидази (МАО); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору МАО (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Вплив на серологічні дослідження.

Карбамазепін може дати хибно-позитивний результат ВЕРХ-аналізу (високоефективна рідинна хроматографія) для визначення концентрації перфеназину.

Карбамазепін та 10,11-епоксид можуть дати хибно-позитивний результат імунологічного аналізу за методикою поляризованої флуоресценції для визначення концентрації трициклічних антидепресантів.

Особливості застосування.

Загальні.

Тегретол® слід приймати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, порушенням метаболізму натрію та пацієнтів з перерваними курсами терапії препаратом Тегретол®.

Рекомендується проведення загального аналізу сечі та визначення рівня азоту сечовини в крові на початку і з певною періодичністю під час терапії.

Тегретол® проявляє легку антихолінергічну активність, тому пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском слід попередити та проконсультувати щодо можливих факторів ризику.

Слід пам’ятати про можливу активацію прихованих психозів, а щодо пацієнтів літнього віку – про можливу активацію сплутаності свідомості та тривожне збудження.

Препарат зазвичай неефективний при абсансах (малих епілептичних нападах) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів можливе у пацієнтів з атиповими абсансами.

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 прийманні препарату Тегретол®. Загальний ризик для хворих, які не отримували терапії,

становить 4,7 особи/1000000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік – для розвитку апластичної анемії.

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

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта підлягає ретельному моніторингу, потрібно здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування препаратом Тегретол® необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування препарату Тегретол® слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку з прийомом препарату Тегретол®. 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 робити аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів і рівня гемоглобіну та визначати рівень заліза в сироватці крові).

Серйозні дерматологічні реакції. Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), або синдром Лайєлла, та синдром Стівенса–Джонсона (ССД), при застосуванні препарату Тегретол® виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними 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 препаратом Тегретол®. За оцінками, ці дерматологічні реакції виникають у 1–6 з 10000 нових пацієнтів у країнах з населенням переважно європеоїдної раси. Однак у пацієнтів деяких країн Азії ризик може підвищуватись приблизно у 10 разів. При розвитку симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад ССД, синдром Лайєлла/ТЕН), прийом препарату Тегретол® слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

Фармакогеноміка.

З'являється все більше свідчень про вплив різних алелів HLA на схильність пацієнта до виникнення побічних реакції, пов'язаних з імунною системою.

Зв'язок із (HLA)-B*1502

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. Поширеність цього алеля HLA-B*1502 варіюється від 2 до 12% у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан та становить приблизно 8% у пацієнтів з Тайланду. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де у населення превалює алель (HLA)-B*1502. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15% на Філіппінах та у деяких популяціях Малайзії. Поширеність до 2% та 6% відповідно була зареєстрована у Кореї та Індії. Поширення алеля (HLA)-B*1502 є незначним у європейських, африканських народів, корінного населення

Америки та латиноамериканського населення (< 1%).

Поширеність алеля, зазначена у цьому документі, являє собою відсоток хромосом у визначених популяціях, які мають відповідний алель. Таким чином, відсоток пацієнтів, які мають копію алеля принаймні з однією з двох його хромосом (тобто «частота носійства»), майже вдвічі перевищує поширеність алеля. Тому відсоток пацієнтів, які можуть піддаватись ризику, майже вдвічі перевищує поширеність алеля.

У тих пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування препаратом Тегретол® слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то лікування препаратом Тегретол® розпочинати не слід, окрім випадків, коли відсутні інші варіанти терапевтичного лікування. При оцінці ризику слід пам'ятати, що алель HLA-B*1502 також є фактором ризику для інших протиепілептичних препаратів. Пацієнти, які пройшли обстеження та отримали негативний результат щодо (HLA)-B*1502, мають низький ризик розвитку ССД, хоча дуже рідко такі реакції можливі.

Встановлено, що виявлення пацієнтів з наявністю алелю HLA-B*1502 та відмова від застосування карбамазепіну у таких пацієнтів етнічної групи Хан знижує частоту випадків ССД/ТЕН, обумовлених карбамазепіном.

На сьогодні через відсутність даних точно невідомо, чи у всіх осіб південно-східного азійського походження існують 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 із виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН, пацієнтам, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг хворих, які вже отримують Тегретол®, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями терапії, незалежно від присутності у генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

Результати генетичного скринінгу не повинні заміняти відповідний клінічний нагляд, оскільки у багатьох носіїв HLA-B*1502 не виникає ССД/ТЕН, в той час як у інших пацієнтів без генетичних факторів ризику ССД/ТЕН може розвиватись з інших причин. Ситуація є подібною для носіїв алеля HLA-A*3101, які отримують лікування препаратом Тегретол®. У цих пацієнтів не обов'язково виникає ССД/ТЕН, DRESS, AGEP або макулопапульозний висип. Однак у пацієнтів без алеля HLA-A*3101 серйозні побічні реакції з боку шкіри можуть виникати з інших причин. Дотепер часу не проводилось досліджень щодо того, наскільки інші чинники (такі як дози, дотримання режиму, супутні препарати та супутні захворювання) сприяють розвитку вказаних серйозних дерматологічних реакцій.

У пацієнтів європеоїдної раси зв'язок між алелем (HLA)-B*1502 та виникненням ССД відсутній.
Зв'язок із HLA-A*3101

Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозний висип. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A*3101, то від застосування препарату Тегретол® слід утриматися.

Дані ретроспективного аналізу у пацієнтів японської національності і жителів Північної Європи продемонстрували зв'язок між тяжкими ураженнями шкіри (синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайєлла, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами, гострий генералізований екзантематозний пустульоз і макулопапульозний висип) у носіїв алеля HLA-A*3101 гена людського лейкоцитарного антигену (HLA) та застосуванням карбамазепіну.

Поширеність цього алеля може відрізнятися у різних етнічних груп: близько 2–5% у населення Європи, близько 10% – у японців. Поширеність алеля становить менше 5% у населення Австралії, Азії, Африки та Північної Америки. Для населення Західної Європи поширеність алеля HLA-A*3101 оцінюється приблизно до 6,7% залежно від географічного регіону. Винятки складають від 5% до 12%. Поширеність більше 15% встановлена у деяких етнічних груп Південної Америки (Аргентина та Бразилія), корінних жителів Північної Америки (племена Навахо й Сіокс, в Мексиці – Санора Сері), Південної Індії (Таміл Наду).

Поширеність алеля, зазначена у цьому документі, являє собою відсоток хромосом у визначених популяціях, які мають відповідний алель. Таким чином, відсоток пацієнтів, які мають копію алеля принаймні з однією з двох його хромосом (тобто «частота носійства»), майже вдвічі перевищує поширеність алеля. Тому відсоток пацієнтів, які можуть піддаватись ризику, майже вдвічі перевищує поширеність алеля.

Перед початком лікування препаратом Тегретол® можливим носіям алеля HLA-A*3101 (наприклад пацієнтам японської національності, європеоїдам, корінним жителям Америки, латиноамериканцям, народам півдня Індії та арабам) рекомендується проводити відповідний скринінг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосовувати препарат носіям даного алеля слід тільки тоді, коли користь від терапії перевищує можливий ризик. Скринінг щодо алеля HLA-A*3101 загалом не вимагається у пацієнтів, які вже отримували Тегретол® протягом тривалого періоду, оскільки ССД/ТЕН, AGEP, DRESS та макулопапульозний висип зазвичай спостерігаються лише протягом перших кількох місяців терапії.

Обмеження генетичного скринінгу

Результати генетичного скринінгу не повинні заміняти відповідний клінічний нагляд та лікування пацієнтів. Роль у виникненні цих тяжких шкірних побічних реакції відіграють інші можливі фактори, такі як дозування протиепілептичного засобу, дотримання режиму терапії, супутня терапія. Вплив інших захворювань та рівень моніторингу шкірних порушень не вивчалися.

Інші дерматологічні реакції.

Можливий також розвиток скороминущих 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 препарату. Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від легких 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 пов’язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання). Однак не було встановлено, що наявність (HLA)-B*1502 може свідчити про ризик виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

Гіперчутливість.

При застосуванні Тегретолу виникали реакції гіперчутливості I типу (негайного типу), зокрема висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк (що охоплює гортань, голосову щілину, губи і повіки), та випадки летальної / небезпечної для життя анафілаксії. Якщо у пацієнта з'являються такі реакції під час застосування лікарського засобу Тегретол®, слід припинити прийом препарату та розпочати альтернативне лікування.

Тегретол® може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості уповільненого типу IVb, включаючи медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (включаючи руйнування та зникнення внутрішньожовчних проток), які можуть проявляться у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

Наявність у пацієнта алеля HLA-A* 3101 пов'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій на карбамазепін з боку шкіри, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

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

При застосуванні карбамазепіну та ароматичних протиепілептичних препаратів (наприклад фенітоїну, примідону та фенобарбіталу) можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату Тегретол® слід негайно припинити.

Напади. Оскільки карбамазепін може викликати або посилювати абсанси, Тегретол® слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У разі провокування нападів застосування препарату Тегретол® слід негайно припинити.

Підвищення частоти нападів можливе під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

Функція печінки. Упродовж терапії препаратом необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому 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 разі активної фази 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.

Гіпонатріємія. Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів з супутнім лікуванням лікарськими засобами, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію в крові. Далі слід

вимірювати кожні 2 тижні, потім — з інтервалом в один місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Ці фактори ризику (застосування діуретиків, гіпонатріємія, пов'язана з прийомом лікарських засобів, черепно-мозкова травма, початково низькі показники натрію) слід особливо враховувати для пацієнтів літнього віку. Якщо спостерігається гіпонатріємія, обмеження вживання води є важливим контрзаходом, якщо це клінічно показано.

Гіпотиреоїдизм. Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв'язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів з гіпотиреоїдизмом. Отже, рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози для визначення дози замісної гормональної терапії.

Антихолінергічні ефекти. Тегретол® проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі повинні перебувати під пильним наглядом під час терапії.

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

Суїцидальні думки та поведінка. Було зареєстровані кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Метааналіз даних, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки при застосуванні карбамазепіну.

Тому пацієнтів необхідно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо потрібно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які доглядають за пацієнтами) слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

Вагітність. При вживанні карбамазепіну під час вагітності можуть виникнути вроджені вади розвитку та розлади нервової системи. Для лікування епілепсії під час вагітності карбамазепін слід приймати лише у випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційні ризики. При психіатричних показаннях та невропатичному болю карбамазепін не слід застосовувати, для таких пацієнтів слід замінити лікування карбамазепіном на альтернативні методи лікування.

Вагітним жінкам та жінкам що планують вагітність слід належним чином проконсультувати щодо потенційний тератогенний ризик для ненароджених дітей.

Жінки, що планують вагітність, повинні використовувати надійну контрацепцію під час лікування карбамазепіном і протягом 2 тижнів після останньої дози.

Гормональні контрацептиви. Повідомлялося про проривні кровотечі у жінок, які застосовували гормональні контрацептиви. Тегретол може негативно вплинути на ефективність гормональних контрацептивів. Тому жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати альтернативні негормональні методи контрацепції під час терапії Тегретолом.

Ендокринні ефекти. Через індукцію ферментів печінки Тегретол® може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону. Це може призвести до зниження ефективності контрацепції, рецидиву симптомів або проривних кровотеч чи кров'яних виділень. Пацієнтки, які приймають Тегретол® і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг

естрогену, або для таких пацієнток слід розглянути можливість використання альтернативних ефективних і надійних негормональних методів контрацепції під час лікування Тегретолом®.

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 комплексу пацієнта, у період вагітності, у разі лікування 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 Тегретол® може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни терапії препаратом пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат здійснювати на тлі терапії відповідним лікарським препаратом.

Зниження дози та синдром відміни препарату. Раптова відміна препарату може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відміняти поступово протягом 6 місяців. При необхідності негайної відміни препарату пацієнтам з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат потрібно здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами (наприклад діазепамом внутрішньовенно, ректально або фенітоїном внутрішньовенно).

Падіння. Лікування препаратом Тегретол® пов’язане із розвитком атаксії, запаморочення, сонливості, артеріальної гіпотензії, сплутаності свідомості або в’ялості (див. «Побічні реакції»), що може призвести до падіння і, відповідно, переломів або інших травм. У пацієнтів, у яких виникають вказані стани або які приймають лікарські засоби, що посилюють ці стани, слід регулярно проводити повну оцінку ризиків падінь при довготривалому лікуванні препаратом Тегретол®.

Інше

Під час лікування карбамазепіном пацієнти повинні уникати впливу сильного сонячного світла через ризик фотосенсибілізації.

Лікарський засіб Тегретол містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, а тому вважається практично вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінки, що планують вагітність, повинні використовувати надійну контрацепцію під час лікування карбамазепіном і протягом 2 тижнів після останньої дози.

Завдяки індукції ферменту, Тергетол® може скасувати терапевтичний ефект препаратів, що містять естрогени та / або прогестерони, що може призвести до відмови від контрацептивного захисту. Тому жінки, що планують вагітність, повинні використовувати альтернативні ефективні та надійні методи контрацепції під час лікування Тегретолом.

Вагітність

Існують чіткі докази ризику для людського плода. Тому не слід застосовувати Тегретол® під час вагітності, якщо немає абсолютної потреби (див. розділ «Особливості застосування, Вагітність»).

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, прийом карбамазепіну під час вагітності був пов’язаний з повідомленнями про різні типи ембріональних вад розвитку, включаючи спинномозкову грижу та інші вроджені аномалії, такі як черепно-лицьові дефекти, серцево-судинні вади, гіпоспадія, мікроцефалія та аномалії, що стосуються різних систем організму. Слід мати на увазі, що порушення розвитку, включаючи вроджені вади, спостерігаються в 2–3 рази частіше у дітей пацієнток з епілепсією, ніж у здорових осіб. Ступінь, до якої ці ефекти можуть бути пов’язані з карбамазепіном або основним захворюванням, повністю не встановлений.

За даними Північноамериканського регістру вагітних, поширеність серйозних вад розвитку, що належать до структурних аномалій, які вимагають хірургічної, медикаментозної або косметичної корекції, діагностованих протягом 12 тижнів після народження, становила 3,0 % (95 % ДІ [довірчий інтервал] 2,1–4,2 %) серед 1033 вагітних, які приймали в першому триместрі карбамазепін як монотерапію, та 1,1 % (95 % ДІ 0,37–2,6 %) серед вагітних, які не приймали жодних протиепілептичних препаратів. Відносний ризик вроджених аномалій у вагітних, які приймали карбамазепін, порівняно з вагітними, які не приймали жодних протиепілептичних препаратів, становив 2,7 (95 % ДІ 1,0–7,0 %).

Згідно з Європейським і міжнародним реєстром протиепілептичних препаратів і вагітності (EURAP) поширеність основних вроджених вад розвитку становила 5,4 % (95 % ДІ 4,5–6,4) на 2255 випадків вагітностей, під час яких застосовували карбамазепін. Основні вроджені вади розвитку реєструвалися протягом 12 місяців після народження. Порівняно з ламотриджином, леветирацетамом і окскарбазепіном, карбамазепін асоціювався з підвищеним ризиком серйозних вроджених вад розвитку (ламотриджин — ВШ [відношення шансів] 3,1, 95 % ДІ 2,5–3,7; леветирацетам — ВШ 2,5, 95 % ДІ 1,8–3,5; окскарбазепін — ВШ 2,9, 95 % ДІ 1,7–5,0).

Дані Європейського епідеміологічного дослідження свідчать про те, що жінки, які отримують протиепілептичні препарати (включаючи карбамазепін) під час вагітності, мають підвищений ризик народження дитини з малою масою тіла для гестаційного віку (можливо, пов’язаний з затримкою внутрішньоутробного розвитку) порівняно з вагітними жінками з епілепсією, які не отримували протиепілептичні препарати. Повідомлялося про розлади нервової системи у дітей жінок з епілепсією, які під час вагітності отримували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами. Результати дослідження щодо ризику розладів нейророзвитку (таких як затримка розвитку, розлади аутистичного спектра (РАС), синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), затримка інтелектуального розвитку, психомоторна відсталість, когнітивні розлади, порушення навчання, шизофренія тощо) у дітей, які зазнали впливу карбамазепіну в утробі матері, суперечливі, і цей ризик не можна виключити.

Тип та/або необхідність терапії у жінок з епілепсією, які планують вагітність, у будь-якому разі слід ретельно спланувати та повторно оцінити. Необхідне лікування епілепсії не слід припиняти під час вагітності, оскільки загострення захворювання може негативно вплинути на розвиток плода.

Зокрема, у період з 20-го по 40-й день вагітності доза препарату повинна бути мінімальною. Аномалії розвитку, ймовірно, обумовлюються піковими рівнями в плазмі. Відповідно, протягом цього періоду загальну добову дозу слід вводити кількома розділеними дозами впродовж доби. Рекомендується моніторинг рівнів у плазмі крові. Концентрація в плазмі крові може підтримуватися на нижній межі кінці терапевтичного діапазону (4–12 мкг/мл) за умови

забезпечення контролю судом. Існують дані про те, що ризик вад розвитку при застосуванні карбамазепіну залежить від його дози, тобто при дозі <400 мг на добу частота аномалій розвитку була меншою, ніж при вищих дозах карбамазепіну.

Впродовж вагітності та після пологів пацієнтки повинні залишатись під наглядом (моніторинг рівнів у сироватці крові та ЕЕГ). Концентрація в плазмі крові повинна підтримуватися на нижньому рівні терапевтичного діапазону (3–7 мкг карбамазепіну/мл). Ризик вад розвитку підвищується при комбінованій терапії, тому слід уникати комбінації з іншими протиепілептичними засобами або іншими препаратами для додаткового зменшення ризику.

Показана монотерапія. Існують дані про те, що ризик виникнення вад розвитку при застосуванні карбамазепіну у складі політерапії може відрізнятися залежно від супутніх препаратів та може бути більшим при застосуванні комбінацій, що включають вальпроат.

Зважаючи на властивість карбамазепіну індукувати ферменти, до та під час вагітності рекомендується прийом фолієвої кислоти (профілактика вад розвитку мозкової трубки).

Спостереження та профілактика. Відомо, що під час вагітності можливий розвиток недостатності фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть підвищувати рівень недостатності фолієвої кислоти, тому рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та під час вагітності.

Новонароджені. З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін K_1 матерям протягом останніх тижнів вагітності та новонародженим дітям.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, кілька випадків блювання, діареї та/або поганого апетиту у новонароджених, що пов’язують із прийомом препарату Тегретол® та інших протисудомних препаратів.

Годування груддю. У дослідженнях на щурах спостерігались побічні ефекти у потомства самиць, яким вводили карбамазепін. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25–60 % концентрації у плазмі крові). Переваги грудного вигодовування з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Користь грудного вигодовування, як правило, переважає ризик розвитку побічних ефектів. Годування груддю слід припинити, якщо дитина погано набирає вагу, є занадто сонливою або у неї виникають алергічні реакції на шкірі. У дітей, які отримували карбамазепін антенатально або з грудним молоком, описані випадки холестатичного гепатиту, у зв'язку з чим слід проводити спостереження за такими дітьми з метою діагностики побічних ефектів з боку гепатобіліарної системи. Матері, які отримують Тегретол®, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

Фертильність.

Дуже рідко повідомлялося про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або про відхилення від норми показників сперматогенезу. Проте причинний зв’язок цих порушень з препаратом Тегретол® поки що не встановлений.

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

Здатність пацієнта, який приймає Тегретол®, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози) може знижуватись як внаслідок судом, спричинених захворюванням, так і внаслідок побічних ефектів, що виникли у результаті застосування препарату Тегретол®, таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія, порушення акомодації та порушення зору. Тому пацієнтам слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тегретол® призначати перорально; зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на два або три прийоми. Таблетки (цілі таблетки або, якщо призначено, половинки таблетки) слід ковтати не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат можна приймати під час, після їди або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини, наприклад зі склянкою води.

Перед початком лікування пацієнти, які потенційно є носіями HLA-A*3101 алелі за походженням, у разі можливості повинні пройти обстеження на наявність алелі, оскільки у цьому випадку може бути спровоковано розвиток тяжких побічних реакцій, таких як шкірні реакції.

Епілепсія

Лікування розпочинати із застосування низької добової дози із поступовим підвищенням дози препарату, яку необхідно відкоригувати з урахуванням потреб кожного пацієнта.

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

Особливо у разі комбінованої терапії терапевтичні дози слід розрахувати на основі визначення рівня карбамазепіну у плазмі крові та ефективності.

Досвід показав, що терапевтичні рівні карбамазепіну знаходяться у діапазоні 4–12 мкг/мл.

Дорослі: рекомендована початкова доза препарату становить по 100–200 мг 1–2 рази на добу. Потім дозу повільно підвищують до досягнення оптимального ефекту; часто добова доза становить 400 мг двічі або тричі на день (що відповідає 800–1200 мг). Деяким пацієнтам може бути потрібна доза препарату Тегретол®, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу, хоча цих високих доз слід уникати через більшу частоту небажаних явищ.

Пацієнти літнього віку: пацієнтам літнього віку через можливу лікарську взаємодію дозу препарату Тегретол® слід підбирати зважено. Рекомендована початкова доза 100 мг двічі на день.

Діти: лікування можна розпочинати із застосування 100 мг/добу; дозу підвищувати поступово, кожного тижня на 100 мг.

Звичайна доза препарату становить 10–20 мг/кг маси тіла на добу (прийнята за кілька прийомів).

Вік дитини	**Добова доза**
6–10 років	400–600 мг (за 2-3 прийоми)
11–15 років	600–1000 мг (за 3 прийоми)

Дітям віком від 15 років дозування як у дорослих.

Якщо можливо, Тегретол® слід призначати як монотерапію, але у разі застосування з іншими лікарськими засобами рекомендується режим такого ж самого поступового підвищення дози препарату.

При призначенні препарату Тегретол® додатково до поточної протиепілептичної терапії дозу препарату слід поступово підвищувати, не змінюючи дози поточного(их) застосовуваного(их) протиепілептичного(-их) препарату(-ів) або у разі необхідності коригуючи її.

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах

Діапазон доз – приблизно від 400 до 1600 мг на добу; зазвичай – від 400 до 600 мг на добу, розділених на 2–3 прийоми. При гострому маніакальному стані рекомендується достатньо швидке підвищення дози, тоді як з метою забезпечення оптимальної толерантності у рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендоване поступове підвищення малими дозами.

Синдром алкогольної абстиненції

Середня доза – по 200 мг 3–4 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад до 400 мг 3 рази на добу (1200 мг/добу)). Далі дозу повільно зменшують та терапію поступово припиняють. При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування слід розпочинати комбінацією препарату Тегретол® із седативно-снодійними препаратами (наприклад із клометіазолом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фази лікування препаратом Тегретол® можна продовжувати як монотерапію.

Ідіопатична невралгія трійчастого нерва і невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі (типова та атипова). Ідіопатична невралгія язикоглоткового нерва

Початкова доза препарату Тегретол® становить 200-400 мг на добу (100 мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку). Її повільно підвищують до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 200 мг 3–4 рази на добу). Для більшості пацієнтів доза препарату 200 мг 3 або 4 рази на добу є достатньою для підтримки безболісного стану. У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату Тегретол® 1600 мг. Після зникнення больових відчуттів дозу поступово знижувати до мінімальної підтримуючої. Максимальна рекомендована доза – 1200 мг/добу. Далі дозу повільно зменшують та терапію поступово припиняють.

Діти.

Дітям з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну може бути необхідним застосування вищих доз препарату (із розрахунку на кілограм маси тіла) порівняно з дорослими. Таблетки Тегретол® можна приймати дітям віком від 6 років.

Передозування.

Симптоми. Симптоми і скарги, що виникають при передозуванні, зазвичай відображають ураження центральної нервової, серцево-судинної і дихальної систем, а також побічні реакції на препарат, вказані у розділі «Побічні реакції».

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; синкопе, пов’язане з зупинкою серця, що супроводжується втратою свідомості.

Шлунково-кишковий тракт: блювання, затримка їжі у шлунку, зниження моторики товстої кишки.

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

Сечовидільна система: затримка сечі, олігурія або анурія; затримка рідини; гіпергідратація, 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 повинно ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Проводиться 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 і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання.

Застосовується симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторування 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. Гемодіаліз є ефективним методом лікування при передозуванні карбамазепіном. Повідомлялося про неефективність

форсованого діурезу 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.

На початку лікування препаратом Тегретол® або при застосуванні надто великої початкової дози препарату, або при лікуванні пацієнтів літнього віку виникають часто або нечасто певні типи небажаних реакцій, наприклад з боку центральної нервової системи (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції.

Дозозалежні небажані реакції зазвичай минають протягом кількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози препарату. Розвиток небажаних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрацій активної речовини у плазмі крові. У таких випадках рекомендується проводити моніторинг рівня активної речовини у плазмі крові та розподілити добову дозу препарату на більш дрібні (наприклад на 3–4) окремі дози.

Побічні ефекти, які виникали під час клінічних досліджень, і побічні ефекти, визначені на основі спонтанних постмаркетингових повідомлень, перераховані нижче.

Частоту побічних реакцій визначали за такими критеріями: дуже часто (> 1/10) часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); рідко (> 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), невідомо (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

Інфекційні та паразитарні захворювання: невідомо — реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто — лейкопенія (11 %), стійка у 2 % випадків; часто — тромбоцитопенія, еозинофілія; рідко — лімфоаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти; дуже рідко — лейкоцитоз, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз, гемолітична анемія; невідомо — недостатність кісткового мозку.

З боку імунної системи: рідко — мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що зустрічаються у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад печінки, легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки); дуже рідко — асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія; невідомо — медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку ендокринної системи: часто — набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка

супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами, судомами, дезорієнтацією, погіршенням сприйняття, порушенням зору або енцефалопатією (синдром порушення секреції антидіуретичного гормону, SIADH); дуже рідко — підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами, як галакторея, гінекомастія, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (вільного тироксину (FT_4), тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3)) і підвищення рівня тиреостимулювального гормону (TSH), що, як правило, не супроводжується клінічними проявами, порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомаляції/остеопорозу; в окремих випадках — підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцериди.

З боку обміну речовин та порушення харчування: рідко — недостатність фолатів, зниження апетиту; дуже рідко — збільшення рівня холестерину у крові (у тому числі збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів), збільшення рівнів тригліцеридів у крові гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія та змішана порфірія), негостра порфірія (пізня порфірія шкіри).

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

З боку нервової системи: дуже часто — запаморочення (10–50 %), атаксія (діти — 10,4 %, дорослі — 50 %), сонливість, загальна слабкість; часто — головний біль, диплопія, порушення акомодації зору (наприклад затуманення зору); нечасто — аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм; рідко — орофаціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невропатія, парестезії, м’язова слабкість та парез; дуже рідко — порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром (NMS), асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія; невідомо — седативний ефект, погіршення пам’яті.

З боку органів зору: часто — порушення акомодації (наприклад затуманення зору); дуже рідко — помутніння кришталика, кон’юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку органів слуху та рівноваги: дуже рідко — розлади слуху, наприклад дзвін у вухах, підвищення слухової чутливості, зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти звуку.

З боку серця та судин: рідко — порушення внутрішньосерцевої провідності; артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія; дуже рідко — брадикардія, аритмії, атріовентрикулярна блокада із синкопе, циркуляторний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби, тромбофлебіт, тромбоемболія (наприклад емболія судин легень), васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко — реакції гіперчутливості з боку легенів, що характеризуються гарячкою, задишкою, пневмонітом або пневмонією.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто — нудота, блювання (обидва 8 %); часто — сухість у роті; нечасто — діарея або запор; рідко — абдомінальний біль; дуже рідко — глосит, стоматит, панкреатит; невідомо — коліт.

З боку гепатобіліарної системи: дуже часто — підвищення рівня гама-глутамілтрансферази

(внаслідок індукції ферменту печінки), що зазвичай не має клінічного значення; часто — підвищення рівня лужної фосфатази крові; нечасто — підвищення рівня трансаміназ; рідко — гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця; дуже рідко — гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто — алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, іноді у тяжкій формі; нечасто — ексфоліативний дерматит, еритродермія; рідко — системний червоний вовчак, свербіж; дуже рідко — синдром Стівенса — Джонсона (у деяких країнах Азії також повідомлялося про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм; невідомо — гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

З боку опорно-рухового апарату, сполучної та кісткової тканини: рідко — м'язова слабкість, дуже рідко — артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення кісткового метаболізму (зниження кальцію та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомаляції або остеопорозу); невідомо — зниження мінеральної щільності кісткової тканини, переломи.

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

З боку репродуктивної системи: дуже рідко — статева дисфункція/імпотенція/еректильна дисфункція, порушення сперматогенезу (зі зниженням кількості/рухливості сперматозоїдів).

Зареєстровані дуже рідкісні повідомлення про порушення чоловічої фертильності та/або порушення сперматогенезу.

Загальні порушення: дуже часто — загальна слабкість.

Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень: дуже часто — підвищення рівня гама-глютамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів), яке зазвичай не має клінічної значимості, часто — збільшення рівня лужної фосфатази в крові, нечасто — збільшення рівня трансаміназ, дуже рідко — збільшення внутрішньоочного тиску, гіпогамаглобулінемія.

Побічні реакції на основі спонтанних повідомлень (частота невідома).

Інформацію про вищезазначені побічні реакції було отримано при постреєстаційному застосуванні препарату зі спонтанних повідомлень та публікацій. Оскільки повідомлення спонтанні, неможливо встановити точну кількість пацієнтів та достовірно оцінити частоту виникнення побічних реакції, тому їх частоту класифікують як «невідомо».

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з

фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Запобігати дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Новартіс Фарма С.п.А., Італія/Novartis Farma S.p.A. Italy.

Місцезнаходження. Вул. Провінчіалє Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунциата (провінції Неаполь), Італія/Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy.