

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФІНЛЕПСИН® 400 РЕТАРД

(FINLEPSIN® 400 RETARD)

Склад:

діюча речовина: карбамазепін;

1 таблетка містить карбамазепіну 400 мг;

допоміжні речовини: амонію метакрилату сополімеру (тип В) дисперсія, триацетин, тальк, метакрилатного сополімеру дисперсія, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або жовтуватого кольору круглі плоскі таблетки у формі листа конюшини, зі скошеними краями, з хрестоподібною лінією розлому з обох боків та 4 насічками на бокових сторонах, із гладенькою поверхнею і цільними краями та однаковим зовнішнім виглядом.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протисудомний засіб, похідне трициклічного іміностильбену. Проявляє протиепілептичну, нейротропну і психотропну активність. Точний механізм дії карбамазепіну невідомий. Терапевтичний ефект перш за все зумовлений гальмуванням синаптичної передачі збудження і тим самим – зменшенням поширення судомних нападів. У вищих концентраціях карбамазепін спричиняє зменшення провідності судомних розрядів. Знижує больові відчуття при невралгії трійчастого нерва. Цей ефект зумовлений гальмуванням синаптичної передачі подразнень у спінальному ядрі трійчастого нерва.

Тоді як зниження вивільнення глутамату і стабілізація мембран нейронів може пояснити протисудомну дію препарату, антиманіакальний ефект карбамазепіну може бути зумовлений пригніченням метаболізму дофаміну і норадреналіну.

При нецукровому діабеті препарат чинить антидіуретичну дію, імовірно, зумовлену впливом на осморецептори гіпоталамуса.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування карбамазепін всмоктується повільно і майже повністю. Період напіввиведення становить 8,5 годин і має великий діапазон (приблизно 1,72–12 годин). Після одноразового прийому максимальна концентрація карбамазепіну у плазмі крові у дорослих досягається через 4–16 годин (дуже рідко – через 35 годин), у дітей – приблизно через 4–6 годин. Концентрація карбамазепіну у плазмі крові не знаходиться у лінійній залежності від дози і при застосуванні більш високих доз крива концентрації у плазмі крові має вигляд плато.

При застосуванні таблеток пролонгованої дії досягається більш низька концентрація карбамазепіну у плазмі крові, ніж при застосуванні звичайних таблеток.

Рівноважна концентрація досягається через 2–8 днів.

Стосовно терапевтичних і токсичних концентрацій карбамазепіну у плазмі крові вказується, що напади можуть зникнути при рівні його у плазмі крові 4–12 мкг/мл. Концентрації лікарського засобу у плазмі крові, які перевищують 20 мкг/мл, погіршують картину захворювання.

При концентрації активної речовини у плазмі крові 5–18 мкг/мл усуває болі при невралгії трійчастого нерва.

Граничні значення концентрації карбамазепіну у плазмі крові для виникнення побічних реакцій становлять 8–9 мкг/мл.

70–80 % карбамазепіну зв'язується з білками плазми крові. Частка незв'язаного з білками карбамазепіну при його концентрації до 50 мкг/мл залишається постійною.

48–53 % фармакологічно активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду зв'язується з білками плазми крові. Концентрація карбамазепіну у спинномозковій рідині становить 33 % від концентрації у плазмі крові. Концентрація у слині відповідає фракції, яка не зв'язується у плазмі крові, і демонструє значну кореляцію з концентрацією лікарського засобу у плазмі крові (приблизно 20–30 %). Якщо це значення помножити на 4, цю цифру можна використовувати для визначення концентрації у плазмі крові протягом періоду проведення моніторингу лікування.

Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр, у грудне молоко (близько 58 % від концентрації у плазмі крові).

Після прийому одноразової дози карбамазепін виводиться з плазми крові з періодом напіввиведення 36 годин (діапазон: від 18 до 65 годин). При тривалому лікуванні період напіввиведення знижується на 50 % у зв'язку з індукцією мікросомальних ферментів печінки.

У здорових людей загальний плазматичний кліренс становить приблизно 19,8 мл/год/кг, у хворих при монотерапії – приблизно 54,6 мл/год/кг, у хворих при комбінованому лікуванні – приблизно 113,3 мл/год/кг. Після одноразового прийому карбамазепіну внутрішньо 72 % дози у вигляді метаболітів виводиться з організму нирками. Інші 28 % виводяться із калом, частково – у незміненому вигляді. Тільки 2–3 % речовини, виведеної із сечею – це карбамазепін у незміненому вигляді.

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів

Діти. Дітям з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну для підтримання терапевтичних концентрацій препарату може бути потрібним застосування більш високих доз карбамазепіну з розрахунку мг/кг маси тіла порівняно з дорослими.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Фінлепсин® 400 ретард можна застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

- 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 язиковоткового нерва.

Протипоказання.

Фінлепсин® 400 ретард не слід призначати:

- при встановленій гіперчутливості до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (таких як трициклічні антидепресанти), або до інших складових препарату;
- при атріовентрикулярній блокаді;
- пацієнтам із пригніченням кісткового мозку в анамнезі;

- пацієнтам із печінковою порфірією (наприклад гострою інтермітуючою порфірією, змішаною порфірією, пізньою порфірією шкіри) в анамнезі;
- у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та упродовж 14 днів після припинення їх прийому;
- одночасно з вориконазолом, оскільки лікування може бути неефективним.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цитохром Р450 3А4 (СYP3А4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів СYP3А4 може спричиняти підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів СYP3А4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора СYP3А4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

Карбамазепін є потужним індуктором СYP3А4 та інших ферментних систем фази I та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються СYP3А4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

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

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну 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 необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Анальгетики, протизапальні препарати: декстропропаксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні засоби: 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, лоратадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: верапаміл, дилтіазем.

Препарати для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

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

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію), дозування карбамазепіну необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень карбамазепіну у плазмі крові, якщо Фінлепсин® 400 ретард приймати одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід, бріварацетам та валпромід.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові

Може бути необхідною корекція дози препарату Фінлепсин® 400 ретард при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Протиепілептичні препарати: фенобарбітал, фенсуксимід, фенітоїн (щоб уникнути інтоксикації фенітоїном та субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендовано скорегувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові до 13 мкг/мл перед початком лікування карбамазепіном), фосфенітоїн, примідон, фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін та, хоча дані частково суперечливі, клоназепам.

Протипухлинні препарати: доксорубіцин, цисплатин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

Інші: препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту карбамазепіну. Відповідно дозу карбамазепіну необхідно відкоригувати.

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

Вплив карбамазепіну на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів

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

Анальгетики, протизапальні препарати: бупренорфін, метадон, парацетамол (тривале застосування карбамазепіну з парацетамолом може бути пов'язане з розвитком гепатотоксичності), трамадол, феназон.

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

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

Протиблювальні: аперпітант.

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, еслікарбазепін, етосуксимід, фелбамат, примідон, ламотриджин, окскарбазепін, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Під впливом карбамазепіну можуть збільшуватися або зменшуватися плазмові концентрації фенітоїну. У виняткових випадках це може спричинити стан сплутаності свідомості і навіть кому. Існують нечисленні повідомлення про збільшення концентрації мефенітоїну у плазмі крові.

Протигрибкові препарати: вориконазол, ітраконазол, кетоконазол. Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсиролімус.

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

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

Анксиолітики: мідазолам, алпразолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви, що містять естрогени та/або прогестагени. У пацієток, які застосовують гормональні контрацептиви, може зменшитись ефективність контрацепції і раптово розпочатися міжменструальна кровотеча. Тому слід розглянути можливість застосування альтернативних методів контрацепції.

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад фелодипін), дигоксин, ісрадипін, хінідин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадин.

Кортикостероїди: преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Інші: бупренорфін, гестринон, тиболон, тореміфен, міансерин, сертралін.

Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду

Одночасне застосування карбамазепіну та леветирацетаму може призвести до посилення токсичності карбамазепіну. Одночасне застосування карбамазепіну та ізоніазиду може призвести до посилення гепатотоксичності ізоніазиду. Одночасне застосування карбамазепіну і препаратів літію або метоклопраміду, а також карбамазепіну і нейролептиків (галоперидол, тіоридазин) може призвести до посилення вираженості побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові). Одночасне застосування препарату Фінлепсин® 400 ретард із більшістю діуретиків (гідрохлоротіазид, фуросемід) може спричинити симптоматичну гіпонатріємію.

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.

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

Протипоказана взаємодія

Оскільки карбамазепін структурно подібний до трициклічних антидепресантів, Фінлепсин® 400 ретард не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами MAO. Між початком прийому карбамазепіну та завершенням прийому інгібіторів MAO має пройти не менше 2 тижнів або більше, якщо це дозволяє клінічний стан пацієнта.

Інші взаємодії

Нейротоксичний вплив може посилитися у випадку одночасного застосування карбамазепіну і солей літію. Необхідно проводити ретельний моніторинг концентрації обох препаратів. Пацієнтам не слід застосовувати нейролептики протягом 8 тижнів перед початком лікування карбамазепіном, як і безпосередньо під час лікування карбамазепіном.

Особливу увагу слід звернути на наступні симптоми нейротоксичності: нестабільна хода,

атаксія, горизонтальний ністагм, надмірні рефлексії, м'язовий спазм.

У літературі є повідомлення про те, що при прийомі карбамазепіну у пацієнтів, які застосовують нейролептики, підвищується ризик виникнення зловиякісного нейролептичного синдрому або синдрому Стівенса — Джонсона.

Карбамазепін може посилювати елімінацію гормонів щитовидної залози, призводячи тим самим до збільшення потреби у цих гормонах у пацієнтів з недостатністю щитовидної залози. Необхідно визначати концентрацію гормонів щитовидної залози на початку та під кінець лікування у пацієнтів, які застосовують замісну терапію гормонами щитовидної залози. Може бути необхідним коригування дози гормонів. Функція щитовидної залози може зазнати змін, особливо протягом одночасного прийому карбамазепіну та інших протиепілептичних лікарських засобів (таких як фенобарбітал).

У випадку одночасного застосування карбамазепіну з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (наприклад флуоксетином) може розвинутися серотоніновий синдром.

Фінлепсин® 400 ретард не слід застосовувати одночасно з нефазодоном (антидепресант), оскільки він може спричинити істотне зниження концентрації нефазодону у плазмі крові та повну втрату його ефективності. Одночасний прийом нефазодону та препарату Фінлепсин® 400 ретард збільшує концентрацію карбамазепіну у плазмі крові і зменшує концентрацію його активного метаболіту, карбамазепіну-10,11-епоксиду.

Одночасний прийом карбамазепіну з протиаритмічними препаратами, циклічними антидепресантами або еритроміцином підвищує ризик виникнення порушень провідності серцевого м'яза.

Вплив на серологічні дослідження

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

Карбамазепін та карбамазепіну-10,11-епоксид можуть дати хибнопозитивний результат імунобіологічного аналізу за методикою поляризованої флуоресценції для визначення концентрації трициклічних антидепресантів.

Особливості застосування.

Карбамазепін слід призначати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик та за умов ретельного моніторингу пацієнтів із порушенням функції серця, печінки або нирок, із порушенням натрієвого обміну, міотонічною дистрофією, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, або пацієнтів з перерваними курсами терапії карбамазепіном.

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

Карбамазепін 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 розвиток тривожного збудження.

Препарат зазвичай неефективний при абсансах (малих епілептичних нападах) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів може виникнути у пацієнтів з атипovими абсансами. Фінлепсин® 400 ретард не слід застосовувати пацієнтам із судомними нападами цього типу.

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 прийомі карбамазепіну.

Пацієнтів потрібно проінформувати про ранні ознаки токсичності та симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних та печінкових реакцій. Пацієнта слід попередити, що у випадку появи таких реакцій як жар, ангіна, шкірні висипи зі збільшенням лімфовузлів та/або грипоподібними симптомами, виразки у ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура слід негайно звернутися до лікаря (необхідно контролювати морфологічну картину крові). Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно зменшується під час терапії, стан пацієнта підлягає пильному моніторингу, також слід здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Морфологічний склад крові слід перевірити перед початком лікування, потім перевіряти протягом місяця із тижневими проміжками і пізніше 1 раз на місяць. Після 6 місяців лікування достатньо проводити 2–4 аналізи на рік. Лікування карбамазепіном необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад пропасницею або болем у горлі. Застосування карбамазепіну слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

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). Слід припинити лікування у тому випадку, якщо виникла тромбоцитопенія, у тому числі така, що супроводжується синцями на шкірі або крововиливами.

З причини виникнення небажаних реакцій, які згадувалися вище, та реакцій гіперчутливості, слід контролювати морфологічний склад крові, функцію нирок, печінки, концентрацію карбамазепіну в крові та концентрацію інших протисудомних препаратів протягом комбінованої терапії, особливо під час довготривалого лікування.

Проведення аналізу крові через короткі проміжки часу (щотижня) вимагається у випадку виникнення: підвищеної температури тіла, інфекції, висипу на шкірі, втоми, болю у горлі, виразок у ротовій порожнині, появи синців, збільшення активності амінотрансферази, зниження кількості лейкоцитів $< 3000/\text{мм}^3$ або гранулоцитів $< 1500/\text{мм}^3$, зниження кількості тромбоцитів $< 125000/\text{мм}^3$, зниження кількості ретикулоцитів $< 0,3 \% = 20000/\text{мм}^3$, збільшення концентрації заліза у плазмі крові $> 150 \text{ мкг}\%$.

Відміна карбамазепіну вимагається у випадку: синців або пурпурних кровотеч, печінкової недостатності, зниження кількості еритроцитів $< 4000000/\text{мм}^3$, зниження гематокриту $< 32 \%$, зниження концентрації гемоглобіну нижче за $11 \text{ г}\%$, зниження кількості лейкоцитів $< 2000/\text{мм}^3$ і, відповідно, гранулоцитів $< 1000/\text{мм}^3$ або тромбоцитів $< 80000/\text{мм}^3$, симптоматичних порушень кровотворення.

Серйозні дерматологічні реакції

Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або синдром Лаєлла та синдром Стівенса — Джонсона (ССД), при застосуванні карбамазепіну 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 відзначають протягом перших кількох місяців лікування карбамазепіном. За оцінками, ці дерматологічні реакції виникають у 1–6 з 10000 нових пацієнтів у країнах з населенням переважно європеїдної раси. Однак у пацієнтів деяких країн Азії ризик може підвищуватись приблизно у 10 разів. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції, наприклад ССД, синдром Лаєлла / ТЕН (таких як висипи на шкірі, що прогресують, та супроводжуються появою пухирців або змінами слизової оболонки), прийом карбамазепіну слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію. Пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми, які дозволяють припустити виникнення реакції гіперчутливості, та ретельно спостерігати за ними для виявлення шкірних реакцій. Найкращі результати лікування ССД і ТЕН досягаються завдяки ранньому виявленню і негайному припиненню застосування усіх лікарських засобів, які, вірогідно, можуть служити їх причиною. Рання відміна пов'язана із кращими прогнозами.

У разі виникнення у пацієнта ССД або ТЕН, пов'язаних із застосуванням карбамазепіну, не слід повторно розпочинати лікування карбамазепіном.

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 із HLA-B*1502

У ретроспективних дослідженнях з участю пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстровано виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД/ТЕН, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів лейкоцитарного антигена людини (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. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах, у Таїланді, Гонконгу та Малайзії, приблизно 10 % – у Тайвані, майже 4 % – у Північному Китаї, приблизно від 2 % до 4 % – у Південній Азії (включаючи Індію) і менше 1 % – у Японії та Кореї. Поширення алеля HLA-B*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення.

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування карбамазепіном слід проводити тестування на присутність алеля HLA-B*1502. Якщо аналіз на присутність алеля HLA-B*1502 дає позитивний результат, то лікування карбамазепіном розпочинати не слід, окрім тих випадків, коли відсутні інші варіанти лікування. Пацієнти, які пройшли обстеження та отримали негативний результат щодо HLA-B*1502, мають низький ризик розвитку ССД, хоча дуже рідко такі реакції можуть ще виникати. На даний час через відсутність даних точно невідомо, чи для 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 з виникненням ССД/ТЕН.

Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН, у пацієнтів, які мають алель HLA-B*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів, серед національностей яких низький коефіцієнт алеля HLA-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг в осіб, які вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями незалежно від присутності у генах пацієнта алеля HLA-B*1502. У пацієнтів європеїдної 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 (ГГЕП), макулопапульозний висип у осіб європеїдної раси та японців. Частота наявності алеля HLA-A*3101 істотно відрізняється в окремих етнічних групах. Серед європеїдної раси вона становить 2–5 %, а у японців ≈ 10 %.

При наявності алеля HLA-A*3101 може підвищуватися ризик виникнення шкірних реакцій (переважно легкого ступеня) від 5 % загалом серед всіх груп пацієнтів до 26 % у осіб європейського походження, тоді як відсутність цього алеля може зменшити ризик, про який йдеться вище, з 5 % до 3,8 %. Недостатньо даних, що підтверджують рекомендацію щодо скринінгу HLA-A*3101 перед початком лікування карбамазепіном.

Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A*3101 у пацієнтів європейського походження або японців, то можливість застосування карбамазепіну слід розглядати, якщо користь перевищує ризики.

Обмеження генетичного скринінгу

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

Інші дерматологічні реакції

Можливий також 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 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-B*1502 не є фактором ризику виникнення у нього менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипи (макулопапульозні висипи). Протягом лікування карбамазепіном пацієнти повинні уникати перебування на сонці з огляду на фоточутливість.

Гіперчутливість

Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипом, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (включаючи руйнування та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток). Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

Пацієнти з реакціями гіперчутливості на карбамазепін повинні бути проінформовані про те, що приблизно 25–30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін. Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування карбамазепіну слід негайно припинити.

Можливий розвиток перехресної гіперчутливості при застосуванні карбамазепіну та протиепілептичних лікарських засобів ароматичного ряду (наприклад фенітоїну, примідону та фенобарбіталу).

Напади

Карбамазепін 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 карбамазепіну слід негайно припинити. Підвищення частоти нападів може мати місце під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

Функція печінки

Упродовж терапії препаратом необхідно проводити оцінку функції печінки на 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 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 показанням 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 призупинити до отримання результатів обстеження.

Функція нирок

Рекомендується проводити оцінку функції нирок, аналіз сечі 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 із супутнім застосуванням лікарських засобів, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію у крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в 1 місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежувати кількість вживання води.

Гіпотиреозидизм

Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв'язку з цим необхідне підвищення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів із гіпотиреозидизмом.

Антихолінергічні ефекти

Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі повинні перебувати під пильним наглядом під час терапії. У пацієнтів з глаукомою слід регулярно вимірювати внутрішньоочний тиск.

Психічні ефекти

Слід пам'ятати про імовірність активації латентного психозу та у пацієнтів літнього віку – сплутаності свідомості або збудженості.

Застереження: якщо карбамазепін застосовувати за показанням «синдром алкогольної абстиненції», препарат завжди слід застосовувати в умовах стаціонару.

Слід взяти до уваги, що небажана реакція карбамазепіну може бути подібною до симптомів відмови від алкоголю, і потрібно пам'ятати про це протягом лікування препаратом Фінлепсин® 400 ретард пацієнтів з алкогольним абстинентним синдромом.

Суїцидальні думки та поведінка

Було зареєстровано декілька 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 для 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.

Ендокринні ефекти

Міжменструальні кровотечі спостерігалися у жінок при одночасному застосуванні гормональних контрацептивів і карбамазепіну.

Жінки репродуктивного віку. Карбамазепін при застосуванні вагітними жінками може завдати

шкоди плоду. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризик серйозних вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку.

Карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, якщо після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування не буде визнано, що користь переважає ризики. Жінок репродуктивного віку необхідно повністю інформувати про можливий ризик для плода при застосуванні карбамазепіну під час вагітності.

Перш ніж розпочати лікування карбамазепіном у жінки репродуктивного віку, необхідно провести тест на вагітність.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективний метод контрацепції під час лікування та протягом двох тижнів після припинення лікування. Через індукцію ферментів карбамазепін може призвести до порушення терапевтичного ефекту гормональних контрацептивів, тому жінкам репродуктивного віку слід проконсультуватися з лікарем щодо застосування інших ефективних методів контрацепції.

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати проконсультуватися з лікарем, щойно вони плануватимуть вагітність, щоб обговорити перехід на альтернативні варіанти лікування до зачаття та до припинення контрацепції.

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря, якщо вони завагітніли або вважають, що вагітні, та приймають карбамазепін.

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 комплаєнсу пацієнта, у період вагітності, при лікуванні дітей та підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату.

Якщо у виняткових ситуаціях Фінлепсин® 400 ретард слід застосовувати одночасно з літієм для профілактики маніакально-депресивних нападів (може виникнути така необхідність, якщо терапія літієм є малоефективною), слід уникати взаємодії шляхом контролю концентрації карбамазепіну у плазмі крові. Концентрація карбамазепіну повинна становити 8 мкг/мл, рівень літію повинен бути у вузьких терапевтичних межах від 0,3 до 0,8 мвал/л, а пацієнт не повинен отримувати лікування нейролептиками протягом попередніх 8 тижнів та не повинен їх отримувати у даний час.

Зниження дози та синдром відміни препарату

Раптова відміна препарату може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відмінити поступово протягом 6 місяців. При необхідності негайної відміни препарату у пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат потрібно здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

Падіння

Лікування карбамазепіном може бути пов'язане із розвитком атаксії, запаморочення, сонливості, артеріальної гіпотензії, сплутаності свідомості або в'ялості, що може призвести до

падіння і, як наслідок, переломів чи інших травм. При наявності у пацієнта захворювань, станів, що спричиняють вищевказані порушення, або при застосуванні лікарських засобів, що посилюють ці стани, слід регулярно проводити повну оцінку ризиків розвитку падінь при довготривалому лікуванні карбамазепіном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку. Карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли можлива користь переважає ризики та після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування. Жінка повинна бути повністю інформована та розуміти ризик можливої шкоди для плода, якщо карбамазепін застосовується під час вагітності, а отже, розуміти важливість планування вагітності. Перш ніж розпочати лікування карбамазепіном жінки репродуктивного віку, необхідно провести тест на вагітність.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективний метод контрацепції під час лікування та протягом двох тижнів після припинення лікування. Внаслідок індукції ферментів карбамазепін може призвести до порушення терапевтичного ефекту гормональних контрацептивів, тому жінкам репродуктивного віку слід проконсультуватися з лікарем щодо застосування інших ефективних методів контрацепції. Необхідно використовувати принаймні один ефективний метод контрацепції (такий як внутрішньоматковий пристрій) або два методи контрацепції, що взаємно доповнюють один одного, включно з бар'єрним методом. При виборі методу контрацепції слід оцінювати індивідуальні обставини із залученням пацієнтки до обговорення.

Вагітність. Були повідомлення про загибель плода, порушення росту та дефекти у тварин, які отримували карбамазепін під час вагітності.

Ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних лікарських засобів (ПЕЛЗ) загалом

Усім жінкам репродуктивного віку, які застосовують протиепілептичну терапію, та особливо жінкам, які планують вагітність, і вагітним жінкам слід надавати медичні рекомендації щодо можливих ризиків для плода, викликаних як судомними нападами, так і протиепілептичним лікарським засобом.

Слід уникати раптового припинення лікування ПЕЛЗ, оскільки це може призвести до судомних нападів, які можуть мати серйозні наслідки для жінки та майбутньої дитини.

Для лікування епілепсії під час вагітності, якщо це можливо, надається перевага монотерапії, оскільки терапія кількома ПЕЛЗ може бути пов'язана з вищим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія, залежно від відповідних протиепілептичних лікарських засобів.

Ризики, пов'язані з карбамазепіном

Карбамазепін проникає крізь плаценту людини. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризик вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку. Вплив карбамазепіну під час вагітності у людини пов'язаний із частотою серйозних вад розвитку в 2-3 рази вище, ніж у загальній популяції, частота в якій становить 2-3%. У дітей жінок, які застосовували карбамазепін під час вагітності, повідомлялося про такі вади розвитку, як дефекти нервової трубки (spina bifida), черепно-лицьові дефекти, такі як розщілина губи/піднебіння, серцево-судинні вади розвитку, гіпоспадія, гіпоплазія пальців та інші аномалії, що стосувалися різних систем організму. Рекомендується спеціалізоване антенатальне

спостереження при цих вадах розвитку. Повідомлялося про порушення розвитку нервової системи серед дітей, народжених жінками з епілепсією, які застосовували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими ПЕЛЗ під час вагітності. Дослідження, пов'язані з ризиком порушень розвитку нервової системи у дітей, які під час вагітності піддавалися впливу карбамазепіну, є суперечливими, й не можна виключити ризик.

Карбамазепін не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли можлива користь переважає ризики після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування. Жінка повинна бути повністю інформована та розуміти ризики застосування карбамазепіну під час вагітності. Дані свідчать про те, що ризик вроджених вад розвитку при застосуванні карбамазепіну може залежати від дози. Якщо, виходячи з ретельної оцінки ризиків і користі, альтернативний варіант лікування є неприйнятним, і лікування карбамазепіном продовжується, слід застосовувати монотерапію та найнижчу ефективну дозу карбамазепіну та рекомендується контролювати рівень лікарського засобу в плазмі. Концентрація в плазмі може підтримуватися в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 до 12 мкг/мл за умови дотримання контролю над судомними нападами.

Повідомлялося, що деякі протиепілептичні лікарські засоби, такі як карбамазепін, знижують рівень фолатів у сироватці крові. Цей дефіцит може сприяти підвищенню частоти вроджених вад розвитку у дітей жінок, які отримують лікування епілепсії. До та під час вагітності рекомендується приймати фолієву кислоту. Щоб запобігти порушенням згортання крові у дітей, також рекомендовано застосовувати вітамін К1 матері протягом останніх тижнів вагітності, а також новонародженим дітям.

Якщо жінка планує завагітніти, до зачаття й до припинення контрацепції слід докласти всіх зусиль, щоб перейти на відповідний альтернативний лікарський засіб. Якщо жінка завагітніє під час застосування карбамазепіну, її слід направити до фахівця, щоб повторно оцінити лікування карбамазепіном та розглянути альтернативні варіанти лікування.

Відомі декілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, кілька випадків блювання, діареї та/або поганого апетиту у новонароджених, що пов'язують із прийомом карбамазепіну та інших протисудомних препаратів. Це також можуть бути прояви синдрому відміни у новонароджених.

Годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25–60 % концентрації у плазмі крові). Переваги грудного годування з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матерям, які отримують карбамазепін, можна годувати груддю, лише якщо немовля спостерігається стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій, відсутності належного збільшення маси тіла).

Фертильність.

Дуже рідко повідомляли про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або про відхилення від норми показників сперматогенезу.

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

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін (навіть у випадку застосування останнього згідно з рекомендаціями), до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору

У випадках, коли це можливо, Фінлепсин® 400 ретард слід призначати у вигляді монотерапії, але у випадку застосування з іншими лікарськими засобами рекомендується режим такого ж поступового підвищення дози препарату. Якщо Фінлепсин® 400 ретард додавати до вже існуючої протиепілептичної терапії, дозу препарату слід підвищувати поступово, при цьому дози препаратів, що застосовують, не змінювати або у разі необхідності коригувати.

Лікування повинно відбуватися під контролем спеціаліста.

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.

У деяких пацієнтів при застосуванні таблеток ретард може виникнути необхідність у підвищенні дози препарату.

Дорослі

Рекомендована початкова доза – по 100–200 мг 1–2 рази на добу, потім поступово підвищувати дозу до досягнення оптимального ефекту; зазвичай добова доза становить 800–1200 мг, яку слід розподіляти на 2 прийоми. Максимальна добова доза зазвичай не перевищує 1600 мг, оскільки зростає ризик побічних реакцій. Однак, деяким пацієнтам може знадобитися доза препарату Фінлепсин® 400 ретард, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг/добу.

Пацієнти літнього віку

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози препарату Фінлепсин® 400 ретард слід підбирати з обережністю.

Діти віком від 6 років

Зазвичай лікування слід проводити із застосуванням дози 10–20 мг/кг маси тіла на добу (за кілька прийомів).

Діти віком від 6 до 10 років – 400–600 мг/добу (за 2–3 прийоми).

Діти віком від 11 до 15 років – 600–1000 мг/добу (за 2–5 прийомів).

Дітям віком від 15 років – дозування як у дорослих.

Протиепілептичне лікування, як правило, є довготривалим. Дозу, тривалість лікування та припинення лікування визначає для окремих пацієнтів лікар-невролог. Як правило, зниження дози і припинення лікування можуть розглядатися лише у випадку досягнення періодів без нападів (ремісії), що становлять від 2 до 3 років. Лікування припиняти шляхом поступового зниження дози протягом періоду від 1 до 2 років. У дітей у цей період слід контролювати збільшення маси тіла. Вираженість патологічних змін на ЕЕГ не повинна підвищуватися.

Гострі маніакальні стани і підтримуюче лікування афективних (біполярних) розладів

Діапазон доз становить від 400 до 1600 мг/добу, розподілених на 2–3 прийоми. Зазвичай терапію слід проводити у дозі 400–600 мг/добу за 2–3 прийоми.

При лікуванні гострих маніакальних станів дозу препарату Фінлепсин® 400 ретард слід підвищувати досить швидко до 800 мг/добу. У разі підтримуючої терапії біполярних розладів з

метою забезпечення оптимальної переносимості рекомендують поступове підвищення низькими дозами. Тривалість лікування визначає лікар.

Алкогольний абстинентний синдром

Середня доза становить 600 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад до 1200 мг на добу, розподілену на 3 прийоми). Можливе застосування карбамазепіну з іншими речовинами, які, як правило, застосовують протягом лікування алкогольного абстинентного синдрому. При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинати комбінацією Фінлепсин® 400 ретард із седативно-снодійними препаратами (наприклад з клометіазолом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозувань. Після завершення гострої фази лікування препаратом Фінлепсин® 400 ретард можна продовжувати у вигляді монотерапії. Слід регулярно визначати концентрацію карбамазепіну в крові. Необхідне особливо ретельне медичне спостереження, оскільки може виникнути небажана реакція з боку центральної та периферичної нервової системи.

Лікування алкогольного абстинентного синдрому із застосуванням карбамазепіну повинно бути завершене з 7-го по 10-й день лікування, шляхом поступового зниження дози препарату.

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

Початкова доза препарату Фінлепсин® 400 ретард становить 200–400 мг на добу (100 мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку або особливо чутливих пацієнтів). Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 600–800 мг, розподілену на 3–4 прийоми). Для більшості пацієнтів доза препарату 200 мг 3–4 рази на добу є достатньою для підтримки безболісного стану. У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату 1600 мг. У деяких випадках лікування можна продовжити, застосовуючи низьку підтримувальну дозу – 0,5 таблетки препарату Фінлепсин® 400 ретард (відповідно 200 мг карбамазепіну), яку приймати 2 рази на добу (відповідно 400 мг карбамазепіну). Після зникнення больових відчуттів дозу слід поступово знижувати до мінімальної підтримуючої і відмінити препарат після декількох тижнів лікування, якщо біль не рецидивує. У разі рецидиву болю слід продовжувати лікування, застосовуючи підтримувальну дозу.

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. Карбамазепін у даній лікарській формі не призначати дітям віком до 6 років з причини високої дози препарату та відсутності досвіду лікування із застосуванням лікарських форм пролонгованої дії в цій групі пацієнтів.

Передозування.

У випадку виникнення отруєння слід враховувати можливість передозування різних лікарських засобів, наприклад, з метою самогубства.

Симптоми передозування карбамазепіну спостерігали лише після прийому препарату у дуже

високих дозах (від 4 до 10 г). Концентрація лікарського засобу у плазмі крові завжди виявлялася > 20 мкг/мл.

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

З боку центральної нервової системи: пригнічення функцій центральної нервової системи; дезорієнтація, збудження, занепокоєння, запаморочення, пригнічений рівень свідомості, ступор, сонливість, галюцинації, кома; затуманення зору, нерозбірливе мовлення, дизартрія, ністагм, атаксія, дискінезія, гіперрефлексія (спочатку), гіпорефлексія (пізніше); судоми, психомоторні розлади, міоклонус, опістотонус, гіпотермія, мідріаз, мимовільні рухи, тремор. Можуть мати місце порушення ритму при дослідженні електроенцефалограми, як то сповільнення основної функції та наявність вільних хвиль.

З боку дихальної системи: пригнічення дихання (іноді – зупинка дихання), набряк легень.

Серцево-судинна система: тахікардія, артеріальна гіпотензія, іноді – артеріальна гіпертензія, порушення ритму і провідності з розширенням комплексу *QRS*; атріовентрикулярна блокада, синкопе, зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості, ціаноз.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, затримка проходження їжі зі шлунка, зниження моторики товстої кишки.

З боку кістково-м'язової системи: рабдоміоліз, пов'язаний із токсичним впливом карбамазепіну.

З боку сечовидільної системи: затримка сечі, олігурія або анурія; затримка рідини; гіпергідратація, зумовлена ефектом карбамазепіну, подібним за дією до антидіуретичного гормону.

Зміни лабораторних показників: гіпонатріємія, можливий метаболічний ацидоз, гіперглікемія, підвищення м'язової фракції креатинфосфокінази. Спостерігали випадки лейкоцитозу, лейкопенії, нейтропенії, глюкозурії та кетонурії.

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

Здійснювати евакуацію вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Застосовувати симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильну корекцію електролітних розладів.

Особливі рекомендації. При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення допаміну або добутаміну; при розвитку порушень ритму серця лікування 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. Згідно з наведеними в літературі даними, не рекомендують застосування барбітуратів з огляду

на те, що вони чинять пригнічувальний вплив на дихальну систему, особливо у дітей.

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомляли про неефективність форсованого діурезу, гемодіалізу і перитонеального діалізу, оскільки карбамазепін значною мірою поєднується з білками плазми крові.

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 карбамазепіном або при застосуванні надто високої початкової дози препарату, або при лікуванні пацієнтів літнього віку виникають дуже часто або часто певні типи небажаних реакцій, наприклад з боку центральної нервової системи (ЦНС) (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції.

Побічні реакції, що спостерігалися, частіше виникали при комбінованому лікуванні, ніж при монотерапії. Залежно від дози і в основному на початку лікування можуть виникати певні побічні реакції. Загалом вони зникають самостійно за 8–14 днів або після тимчасового зниження дози. Розвиток небажаних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрацій активної речовини у плазмі крові. У таких випадках рекомендують проводити моніторинг рівня активної речовини у плазмі крові та розподілити добову дозу препарату на більш дрібні (наприклад на 3–4) окремі дози.

Побічні реакції виникали з такою частотою: дуже часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), включаючи окремі випадки.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто – лейкопенія; часто – тромбоцитопенія, еозинофілія; рідко – лейкоцитоз, лімфаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти; дуже рідко – агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, аплазія кісткового мозку, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра переміжна порфірія, варієгатна порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: рідко – мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипами, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією та аномальними результатами печінкових проб, що виникають у різних комбінаціях, синдромом зникнення жовчних проток (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток). Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад печінка, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товстий кишечник). Дуже рідко – асептичний менінгіт з міоклонусом та периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогаммаглобулінемія.

З боку ендокринної системи: часто – набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія та зниження осмолярності плазми крові через ефект карбамазепіну, подібний до дії антидіуретичного гормону (АДГ), що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості та неврологічними розладами; дуже рідко – підвищення рівня пролактину з або без клінічних симптомів, таких як галакторея та гінекомастія; аномальні результати тестів функції щитовидної залози: зниження рівня тироксину (FT4, T4, T3) та підвищення рівня ТТГ, яке

зазвичай проходить без клінічних проявів; в окремих випадках – підвищення рівня холестерину, включаючи холестерин ЛПВЩ та тригліцеридів. Також повідомляли про зниження під впливом карбамазепіну рівнів вітаміну B₁₂ у плазмі крові і підвищення рівнів гомоцистеїну.

З боку обміну речовин та порушення харчування: рідко – недостатність фолатів, зниження апетиту; дуже рідко – гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія та змішана порфірія), негостра порфірія (пізня порфірія шкіри); частота невідома – гіперамоніємія.

З боку психіки: рідко – галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, занепокоєність, агресивна поведінка, ажитація, нервово збудження, сплутаність свідомості, зміни настрою, такі як депресивні або маніакальні коливання настрою, фобії, дезорієнтація; дуже рідко – активація латентного психозу, брак мотивації.

З боку нервової системи: дуже часто – загальна слабкість, запаморочення, атаксія, сонливість, погане самопочуття; часто – головний біль, диплопія, порушення акомодатії (розпливчастість зображення); нечасто – аномальні рефлекторні рухи (наприклад тремор, великорозмашистий тремор, дистонія, тік, астериксис), ністагм; рідко – орофасціальна дискінезія, порушення мислення, розлади мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична нейропатія, парестезія, м'язова слабкість та парез; дуже рідко – порушення смаку, злоякісний нейролептичний синдром, дисгевзія.

Повідомляли, що карбамазепін посилює симптоми розсіяного склерозу. Так само, як і у випадку інших протиепілептичних препаратів, карбамазепін може підвищувати частоту епілептичних нападів. Вираженість епілептичних нападів типу абсанс може посилюватися або можуть провокуватися напади.

З боку органів зору: рідко – порушення руху очей; дуже рідко – кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску, помутніння кришталика, ретиноксичність.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже рідко – розлади слуху, шум у вухах, дзвін у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, порушення сприйняття висоти звуку.

З боку серцево-судинної системи: рідко – порушення внутрішньосерцевої провідності, артеріальна гіпертензія або гіпотензія; дуже рідко – брадикардія, аритмія, погіршення перебігу ішемічної хвороби серця, застійна серцева недостатність, циркуляторний колапс, атріовентрикулярна блокада із синкопе, тромбоз, тромбоемболія (наприклад емболія судин легень).

З боку дихальної системи: дуже рідко – реакції гіперчутливості з боку легень, що характеризуються підвищенням температури тіла, диспное, пневмоніом або пневмонією; фіброз легень. У разі виникнення таких реакцій підвищеної чутливості прийом препарату необхідно припинити.

З боку травного тракту: дуже часто – нудота, блювання; часто – сухість у роті; нечасто – діарея, запор; рідко – біль у животі; дуже рідко – стоматит, гінгівіт, глосит, панкреатит.

Гепатобіліарні порушення: дуже часто – підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази (внаслідок індукції ферменту печінки), зазвичай не має клінічного значення; часто – підвищення рівня лужної фосфатази; нечасто – підвищення рівня трансаміназ; рідко – жовтяниця, різні форми гепатиту (холестатичний, гепатоцелюлярний, змішаний), синдром зникнення жовчних шляхів; дуже рідко – гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини: дуже часто – алергічний дерматит,

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 повідомляли про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), фотосенсибілізація, мультиформна та вузликова еритема, зміни пігментації шкіри, пурпура, вугри, підвищена пітливість, алопеція, гірсутизм.

Все більше доказів свідчить про існування зв'язку між генетичними маркерами і виникненням побічних реакцій з боку шкіри, таких як ССД, ТЕН, DRESS, AGEP та плямисто-папульозні висипи. У пацієнтів японського і європейського походження, що є носіями алеля HLA-A*3101, після застосування карбамазепіну спостерігалися реакції такого типу. Іншим маркером, який демонструє сильний зв'язок із виникненням ССД та ТЕН, є алель HLA-B*1502 у осіб китайського походження (етнічна група Хан), тайського походження або тих, що походять з інших азійських країн (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

З боку опорно-рухового апарату: рідко – м'язова слабкість; дуже рідко – артралгія, міалгія, судоми м'язів, порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію та 25-гідроксиколекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомалії або остеопорозу). Повідомляли про зниження мінеральної щільності кісток, остеопенію, остеопороз та про переломи кісток у пацієнтів, які застосовують карбамазепін для довготривалого лікування. Механізм дії карбамазепіну, що впливає на кістковий метаболізм, не встановлено.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (протеїнурія, гематурія, олігурія, дизурія, підвищення рівня сечовини у крові/азотемія), часте сечовипускання, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – порушення сперматогенезу (зі зменшенням кількості та/або рухливості сперматозоїдів), порушення здатності до запліднення у чоловіків, еректильна дисфункція, імпотенція, зниження статевого потягу.

Травми, отруєння, процедурні ускладнення: повідомлялось про окремі випадки падіння (пов'язані з атаксією, запамороченням, сонливістю, артеріальною гіпотензією, сплутаністю свідомості або в'ялістю внаслідок застосування карбамазепіну).

Побічні реакції, виявлені під час постреєстраційного застосування (частота невідома)

Нижчезазначені побічні реакції спостерігали під час постреєстраційного застосування карбамазепіну. Оскільки повідомлення про ці реакції спонтанні, неможливо встановити точну кількість пацієнтів та достовірно оцінити частоту виникнення побічних реакцій, тому їх частоту класифікують як «невідомо».

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: недостатність кісткового мозку.

З боку нервової системи: седативний ефект, погіршення пам'яті.

З боку шлунково-кишкового тракту: коліт.

З боку імунної системи: медикаментозне висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

З боку опорно-рухового апарату, системи сполучної тканини та кісткової тканини: переломи.

Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень: зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 5 або 10, або 20 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща.