

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Карбалекс 300 мг ретард**

**(Carbalex 300 mg retard)**

**Карбалекс 600 мг ретард**

**(Carbalex 600 mg retard)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* карбамазепін;

1 таблетка Карбалекс 300 мг ретард містить карбамазепіну 300 мг;

1 таблетка Карбалекс 600 мг ретард містить карбамазепіну 600 мг;

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

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* Карбалекс 300 мг ретард - білого або майже білого кольору круглі таблетки з двома розподільними рисками з одного боку таблетки;

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

### **Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Карбамазепін. Код АТХ N03A F01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Як протисудомний засіб карбамазепін ефективний при фокальних (парціальних) судомних нападах (простих і комплексних), що супроводжуються або не

супроводжуються вторинною генералізацією, при генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типів нападів.

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

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

Підтверджено, що як *психотропний засіб* карбамазепін ефективний при: лікуванні гострих маніакальних станів; підтримуючому лікуванні біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як у монотерапії, так і в комбінації з нейролептичними засобами, антидепресантами або препаратами літію); шизоафективних психозах; маніакальних психозах, при яких він застосовується у комбінації з нейролептиками; а також при гострій поліморфній шизофренії (*rapid cycling episodes*). Механізм дії карбамазепіну - активної речовини препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард - з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Встановлено, що головним механізмом дії препарату є запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполаризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату в основному зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, тоді як антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

#### *Фармакокінетика.*

Після перорального застосування карбамазепін майже повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту.  $C_{max}$  при одноразовому прийомі досягається через 12 годин. Зв'язок з білками крові - 70-80 %. У спинномозковій рідині і слині утворюється концентрація, пропорційна до частки незв'язаної з білками активної речовини (20-30 %). Проникає у грудне молоко (25-60 % від рівня в плазмі) і через плацентарний бар'єр. Уявний об'єм розподілу становить 0,8-1,9 л/кг. При одноразовому прийомі  $T_{1/2}$  - 25-65 годин; при довготривалому застосуванні - 8-29 годин (унаслідок індукції ферментів метаболізму). У пацієнтів, які застосовують індуктори монооксигеназної системи (фенітоїн, фенобарбітал),  $T_{1/2}$  становить 8-10 годин. Карбамазепін метаболізується у печінці і виводиться переважно нирками. Пролонгована

дія таблеток не залежить від прийому їжі. При бажанні таблетки можна розчинити в рідині (вода, чай, апельсиновий сік, молоко) без ризику втрати ефекту лікарського засобу. Пригнічуючи активність ензимів CYP-450-IIIА4 у шлунку та печінці, грейпфрутовий сік значно підвищує біодоступність карбамазепіну.

Початок протисудомної дії варіює від кількох годин до кількох днів (іноді до 1 місяця).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

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

Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард можна застосовувати як у монотерапії, так і в складі комбінованої терапії.

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

#### ***Протипоказання.***

- Встановлена гіперчутливість до карбамазепіну або до хімічно подібних лікарських засобів (наприклад трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату;
- атріовентрикулярна блокада;
- пригнічення кісткового мозку в анамнезі;
- печінкова порфірія (наприклад гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри) в анамнезі;
- гостра печінкова недостатність;
- застосування у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

Слід уникати вживання грейпфрутового соку, який значно підвищує всмоктування карбамазепіну. Прийом карбамазепіну впливає на лабораторні показники функціонування щитовидної залози (рівень тиреоїдних гормонів).

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 може спричинити підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові та зменшення терапевтичного ефекту. Навпаки, припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, внаслідок чого рівень карбамазепіну у плазмі крові підвищується.

Карбамазепін є потужним індуктором CYP3A4 та інших ферментів 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 мікосомальна епоксидгідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних із карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікосомальної епоксидгідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

### *Протипоказані комбінації.*

Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард протипоказано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (MAO); перед початком застосування лікарського засобу необхідно припинити прийом інгібітору MAO (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Карбамазепін протипоказаний у комбінації з вориконазолом, оскільки можлива втрата ефективності вориконазолу через індукцію печінкових ферментів.

*Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну в плазмі крові.* Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призводити до появи небажаних реакцій (таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), то дозування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівень 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) — одночасне застосування протипоказано! Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можна рекомендувати альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту: апрепітант.

Противірусні препарати: інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір).

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань ШКТ: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксibuтинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

Інші речовини: ніацин, грейпфрутовий сік, нікотинамід (при застосуванні дорослим у високих дозах).

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

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію), дозування лікарського засобу Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо одночасно застосовуються такі препарати: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід, валпромід, бриварацетам.

*Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.*

Може бути необхідною корекція дози Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, 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) 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.

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

Взаємодія з іншими речовинами: мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. Відповідно, дозу цих препаратів необхідно відкоригувати.

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

*Вплив препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.*

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Карбамазепін є потужним індуктором печінкового 3A4 і також відомий як індуктор CYP1A2, 2B6, 2C9/19, отже, може знизити концентрацію в плазмі супутніх ліків, переважно метаболізованих CYP 1A2, 2B6, 2C9/19 та 3A4, через індукцію їх метаболізму. Може бути необхідною корекція дозування нижченаведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

Аналгетики, протизапальні препарати: бупренорфін, метадон, парацетамол (тривале застосування карбамазепіну з парацетамолом (ацетамінофеном) може бути зв'язано з розвитком гепатотоксичності), феназон (антипірін), трамадол.

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

Антидепресанти: міансерин, сертралін, бупропіон, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, клоніпрамін). Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард протипоказано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (MAO); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору MAO (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Протиепілептичні препарати: метсуксимід, фенсуксимід, клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, еслікарбазепін, окскарбазепін, примідом, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Повідомлялося 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.

Протигрибкові препарати: ітраконазол, вориконазол, кетоназол. Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можна рекомендувати альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, темсиролімус, лапатиніб, сиролімус, циклофосфамід.

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

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

Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту: апропітант.

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви (наприклад пероральні та субдермальний імплантат левоноргестрелу). Повідомлялося про випадки проривної кровотечі та небажаної вагітності. Слід розглянути можливість застосування альтернативних методів контрацепції.

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

Кортикостероїди: кортикостероїди (наприклад преднізолон, дексаметазон).

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Опіоїди: бупренорфін.

Засоби для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Інші препарати: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони (слід розглянути альтернативні методи контрацепції); бупренофін, 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, тіорідазин) може призвести до посилення побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові).

Комбінована терапія препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад панкуронію, векуронію, рокуронію, цисатракунію). Може виникнути необхідність

підвищення доз цих препаратів, а пацієнти потребують пильного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром'язової блокади.

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

Одночасне застосування карбамазепіну з пероральними антикоагулянтами прямої дії (ривароксабан, дабігатран, апіксабан та едоксабан) може призвести до зниження концентрації пероральних антикоагулянтів прямої дії в плазмі крові, що створює ризик тромбозу. Тому, якщо одночасне застосування є необхідним, рекомендується більш ретельний моніторинг ознак і симптомів тромбозу.

*Вплив на серологічні дослідження.*

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

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

### **Особливості застосування.**

Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід призначати лише під медичним наглядом і лише після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного контролю за станом пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі та пацієнтів, яким переривали курси терапії препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард.

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

Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард проявляють 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 малих нападах (petit mal, абсанс) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів можливе у пацієнтів з атипovими абсансами.

Перед початком терапії слід проводити аналізи крові та функцій печінки.

Під час лікування слід перевіряти такі параметри:

- показники крові - щотижня протягом першого місяця, потім щомісяця;
- функція печінки - кожні 3-4 місяці, якщо отримані значення знаходяться в нормі, і через більш короткі інтервали у разі патологічних показників.



Якщо з'являються ознаки порушення гематопоезу, прогресуючої або симптоматичної лейкопенії, алергічні шкірні реакції або якщо функція печінки значно погіршується, застосування препарату Карбалекс ретард слід припинити.

Регулярний моніторинг і обережне дозування необхідні для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, порушеннями функцій печінки та/або нирок, ураженням печінки та пацієнтів з глаукомою.

*Жінки репродуктивного віку.* Карбамазепін може завдати шкоди плоду у разі застосування під час вагітності. Пренатальний вплив карбамазепіну підвищує ризик серйозних вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Якщо після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування не буде визнано, що користь переважає ризики, карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку.

Жінки повинні бути повністю проінформовані про потенційний ризик для плода, якщо вони приймають карбамазепін під час вагітності.

Перед початком застосування карбамазепіну жінкам фертильного віку слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом двох тижнів після припинення лікування. Через індукцію ферментів карбамазепін може знизити терапевтичний ефект гормональних контрацептивів, тому жінкам фертильного віку слід проконсультуватися щодо використання інших ефективних методів контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінкам, які планують вагітність, слід обговорити з лікарем перехід на альтернативне лікування до зачаття та до припинення контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінці слід поради негайно звернутися до лікаря, якщо вона завагітніла або думає, що може бути вагітна, і приймає карбамазепін.

*Гематологічні ефекти.* Із застосуванням препарату пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії; однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при застосуванні Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. Загальний ризик для людей, які не отримували терапії, становить 4,7 особи/1000000 на рік щодо розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік – щодо розвитку апластичної анемії.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку із застосуванням Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, за станом пацієнта потрібен ретельний контроль, також слід здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною,

прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

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

Гіпонатріємія може виникнути внаслідок лікування карбамазепіном. У багатьох випадках гіпонатріємія, імовірно, зумовлена синдромом невідповідної антидіуретичної гормональної секреції (SIADH). Ризик виникнення SIADH пов'язаний з дозою препарату. Пацієнти літнього віку та пацієнти, які отримують діуретики, мають більший ризик розвитку гіпонатріємії.

Ознаки та симптоми гіпонатріємії включають головний біль, появу нових нападів або підвищення частоти нападів, зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, слабкість та нестійкість ходи, що може призвести до падіння.

*Серйозні дерматологічні реакції.* Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, або синдром Лайелла) та синдром Стівенса - Джонсона (ССД), при застосуванні Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард виникають дуже рідко. Пацієнти із серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати летальний наслідок. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН відзначаються протягом перших кількох місяців лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. При розвитку симптомів серйозних дерматологічних реакцій (таких як ССД, синдром Лаелла/ТЕН) застосування лікарського засобу Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію. Якщо у пацієнта розвинувся ССД/ТЕН під час лікування карбамазепіном, знову застосовувати карбамазепін цьому пацієнту не можна ні в якому разі. Ці реакції виникали з частотою від 1 до 6 випадків на 10 000 осіб, які вперше застосовували карбамазепін, у країнах з переважно європейським населенням, але ризик у деяких азіатських країнах, за оцінками, приблизно в 10 разів вищий.

З'являється все більше доказів ролі різних алелів HLA у схильності пацієнтів до імуноопосередкованих побічних реакцій.

Алель HLA-B\*1502 у китайців, тайців та в інших азіатських популяціях. Було показано, що HLA-B\*1502 у осіб китайського та тайського походження сильно пов'язаний з ризиком розвитку важких шкірних реакцій, відомих як синдром Стівенса — Джонсона (ССД), при лікуванні карбамазепіном. Поширеність HLA-B\*1502 становить близько 10 % серед населення китайців і тайців. По можливості перед початком лікування карбамазепіном цих осіб слід обстежити на алель HLA-B\*1502 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі позитивного результату прийом карбамазепіну не слід починати. Пацієнти, у яких виявлено негативний результат тесту на HLA-B\*1502, мають низький ризик розвитку ССД. Існують деякі дані, які свідчать про підвищений ризик ТЕН/ССД, пов'язаний з карбамазепіном, в інших азіатських популяціях. Через поширеність цього алеля в інших азіатських популяціях (наприклад, понад 15 % на Філіппінах і в Малайзії) може бути доцільним генетичне тестування пацієнтів із груп ризику на наявність HLA-B\*1502. Серед осіб європейського походження, африканців, латиноамериканців, а також японців та корейців поширеність алеля HLA-B\*1502 незначна (< 1%).

Алель HLA-A\*3101 у європейців та японців.

Існують деякі свідчення про те, що HLA-A\*3101 асоціюється з підвищеним ризиком шкірних побічних реакцій, спричинених карбамазепіном, включаючи ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром) або менш важкий гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) та макулопапульозний висип (див. розділ «Побічні реакції»), в осіб європейського походження і японців.

Поширеність алеля HLA-A\*3101 значно відрізняється в етнічних групах населення: від 2 до 5 % у європейських популяціях і близько 10 % у японців.

Крім того, підраховано, що корінні американці (індіанці), араби, китайці (народність хань) і корейці мають подібне поширення алеля HLA-A\*3101, який менш поширений серед афроамериканців, тайців і тайванців.

Наявність алеля HLA-A\*3101 підвищує ризик шкірних реакцій, спричинених карбамазепіном (переважно менш важких), з 5,0 % у загальній популяції до 26,0 % серед суб'єктів європейського походження, тоді як його відсутність знижує ризик з 5,0 % до 3,8 %.

Недостатньо даних, щоб рекомендувати дослідження на HLA-A\*3101 перед початком лікування карбамазепіном.

Якщо відомо, що пацієнти європейського або японського походження мають алель HLA-A\*3101, перед застосуванням карбамазепіну слід упевнитися, що користь перевищує ризики.

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

Наявність у пацієнта алеля HLA-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).

Однак не було встановлено, що наявність (HLA)-B\*1502 може свідчити про ризик виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

*Гіперчутливість.* Препарати Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард можуть спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (включаючи руйнування та зникнення внутрішньо-жовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

Карбамазепін може викликати еозинофілію та системні симптоми, відомі також як мультиорганна гіперчутливість. Деякі з цих явищ були летальними або небезпечними для життя. DRESS, як правило, хоча і не виключно, супроводжуються лихоманкою, висипом та/або лімфаденопатією, пов'язаною з ураженнями інших систем органів, такими як гепатит, нефрит, гематологічні аномалії, міокардит або міозит, який іноді нагадує гостру вірусну інфекцію. Еозинофілія часто присутня. Цей розлад може виражатися по-різному, і інші системи органів,

не відзначені тут, можуть бути уражені. Важливо зазначити, що ранні прояви гіперчутливості (наприклад лихоманка, лімфаденопатія) можуть бути присутніми, навіть якщо висип не є очевидним. Якщо такі ознаки та симптоми присутні, стан пацієнта повинен бути негайно оцінений. Застосування препарату Карбалекс ретард слід припинити, якщо неможливо визначити альтернативну етіологію цих ознак та симптомів.

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 слід проінформувати про те, що приблизно 25-30 % з них також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі симптомів гіперчутливості застосування препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід негайно припинити.

*Напади.* Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард 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 Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід негайно припинити.

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

*Функція печінки.* Необхідно проводити оцінку функції печінки на вихідному рівні та періодично протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При загостренні порушень функції печінки або під час активної фази захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату.

Необхідно уникати застосування карбамазепіну пацієнтам з печінковою порфірією в анамнезі (наприклад, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, гемохроматоз).

Гострі напади були зареєстровані у пацієнтів, які приймали карбамазепін.

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 внаслідок застосування карбамазепіну спостерігаються дуже рідко. У разі виникнення симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард призупинити до отримання результатів обстеження.

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

*Гіпонатріємія.* Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем

натрію, або у пацієнтів із 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. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежувати кількість вживання води.

*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.

*Антихолінергічні ефекти.* Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард виявляє помірну антихолінергічну активність. Тому пацієнтам з підвищеним внутрішньоочним тиском слід перебувати під пильним наглядом під час терапії.

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

*Суїцидальні думки та поведінка.* Було зареєстровано 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.

*Ендокринні ефекти.* Через індукцію ферментів печінки карбамазепін 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 карбамазепін 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 негормональних методів контрацепції.

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

*Зниження дози та відміна препарату.* Раптова відміна препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни препарату у пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат має відбуватися на тлі терапії відповідним лікарським засобом (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

*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.

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

З огляду на лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, *пацієнтам літнього віку* дози препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід підбирати з обережністю.

*Падіння.* Лікування карбамазепіном асоціювалося з атаксією, запамороченням, сонливістю, гіпотензією, сплутаністю свідомості та седацією (див. розділ «Побічні реакції»), що може призвести до падінь і, як наслідок, до переломів або інших травм. У разі захворювань, станів або прийому ліків, які можуть посилити ці ефекти, слід періодично оцінювати ризик падіння для пацієнтів, які отримують довготривале лікування карбамазепіном.

*Натрій.* Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.*

#### Загальний ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних лікарських засобів (ПЛЗ).

Усіх жінок репродуктивного віку, які приймають протиепілептичну терапію, і особливо жінок, які планують вагітність, та вагітних жінок слід поінформувати щодо потенційного ризику для плода, викликаного і судомами, і протиепілептичним лікуванням.

Потрібно уникати раптового припинення лікування ПЛЗ, оскільки це може призвести до виникнення судом, які можуть мати серйозні наслідки для жінки та майбутньої дитини.

Якщо це можливо, для лікування епілепсії під час вагітності надається перевага монотерапії, оскільки терапія кількома ПЛЗ пов'язана з більш високим ризиком вроджених вад розвитку.

#### Ризики, пов'язані з карбамазепіном.

Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. Пренатальний вплив карбамазепіну підвищує ризики вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків. Вплив карбамазепіну під час вагітності спричиняє серйозні вади розвитку в 2-3 рази частіше, ніж у загальній популяції, де частота виникнення цих вад становить 2-3 %. Повідомлялося про такі вади розвитку, як дефекти нервової трубки плода, черепно-лицьові дефекти, зокрема розщеплення губи/піднебіння, серцево-судинні вади розвитку, гіпоспадія, гіпоплазія пальців та інші аномалії, що зачіпають різні системи організму плода. Рекомендується спеціалізоване антенатальне спостереження за цими вадами розвитку. Повідомлялося про порушення нервового розвитку у дітей, народжених жінками з епілепсією, які під час вагітності застосовували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими ПЛЗ. Результати досліджень щодо ризику розвитку розладів нервової системи у дітей, які в утробі матері зазнали впливу карбамазепіну, є суперечливими, і ризик не можна виключити.

Якщо після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування не буде визнано, що користь переважає ризику, карбамазепін не слід застосовувати жінкам під час вагітності. Жінка повинна бути повністю поінформована та розуміти ризику прийому карбамазепіну під час вагітності.

Є свідчення про те, що ризик виникнення вад розвитку при застосуванні карбамазепіну залежить від дози. Якщо після ретельної оцінки користі/ризиків і розгляду альтернативного лікування все ж прийнято рішення про лікування карбамазепіном, слід застосовувати монотерапію і найнижчу ефективну дозу, крім того рекомендується контролювати рівні карбамазепіну в плазмі крові. Концентрацію в плазмі можна підтримувати в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 до 12 мкг/мл за умови збереження контролю над судомами.

Повідомлялося, що деякі ПЛЗ, такі як карбамазепін, знижують рівень фолатів у сироватці крові. Дефіцит фолатів у матері з епілепсією підвищує ризик вроджених вад плода. До і під час вагітності рекомендується приймати фолієву кислоту. Щоб запобігти порушенням згортання крові у дитини, також рекомендовано давати вітамін К1 матері протягом останніх тижнів вагітності, а також новонародженим.

Якщо жінка планує завагітніти, до зачаття і до припинення контрацепції слід докласти всіх зусиль, щоб перейти на відповідне альтернативне лікування. Якщо жінка завагітніла під час прийому карбамазепіну, її слід направити до спеціаліста, щоб повторно оцінити метод лікування та розглянути альтернативні варіанти.

*Жінки репродуктивного віку.* Карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли співвідношення користь/ризик при застосуванні карбамазепіну переважає альтернативні варіанти лікування. Жінка повинна бути повністю поінформована і розуміти потенційний ризик для плода у разі прийому карбамазепіну під час вагітності, тому важливо планувати вагітність заздалегідь. Перед початком лікування карбамазепіном слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність у жінок репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час та після припинення лікування протягом двох тижнів. Через індукцію ферментів карбамазепін може знизити терапевтичний ефект гормональних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому жінкам репродуктивного віку потрібно проконсультуватися щодо застосування інших ефективних методів контрацепції. Слід використовувати принаймні один ефективний метод контрацепції (наприклад, внутрішньоматковий) або дві додаткові форми контрацепції, включаючи бар'єрний метод. При виборі методу контрацепції слід оцінювати індивідуальні обставини, залучаючи пацієнтку до обговорення.

*Новонароджені.* З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін К<sub>1</sub> жінці протягом останніх тижнів вагітності та новонародженій дитині.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, які пов'язують із застосуванням препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард та інших протисудомних препаратів матір'ю. Відзначалося кілька випадків блювання, діареї та/або зниженого апетиту у новонароджених, що пов'язуються із застосуванням препарату Карбалекс ретард матір'ю.

*Годування груддю.* Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % від концентрації у плазмі

крові). Переваги грудного вигодування над віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Жінки, які отримують Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

Були повідомлення про холестатичний гепатит у новонароджених, чиї матері отримували карбамазепін до пологів та/або під час годування грудьми. Тому за немовлятами, яких годують грудним молоком матері, що отримували карбамазепін, слід ретельно спостерігати щодо побічних ефектів з боку гепатобіліарної системи.

*Фертильність.* Дуже рідко повідомлялося 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 реагувати може бути порушена через медичний стан, що спричиняє судоми, та побічні реакції, спричинені карбамазепіном, включаючи запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію, порушення акомодатії та нечіткість зору, особливо на ранній стадії лікування, у разі коригування дози, застосування більшої дози або одночасного вживання алкоголю. Тому пацієнтам слід бути обережними під час керування автотранспортом або роботи з механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

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

Перед початком терапії пацієнтам китайського та тайського походження рекомендується пройти обстеження щодо HLA-B\*1502, оскільки цей алель чітко прогнозує ризик розвитку важкого синдрому Стівенса — Джонсона, асоційованого з карбамазепіном (про генетичне тестування та шкірні реакції див. у розділі «Особливості застосування» ).

### ***Епілепсія***

Якщо це можливо, препарати Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід призначати у вигляді монотерапії.

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

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



зазвичай становлять 4-12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

При призначенні Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард додатково до протиепілептичних засобів, які вже приймаються, дозу препарату слід поступово підвищувати, не змінюючи дози поточно застосовуваного протиепілептичного препарату або коригуючи її у разі потреби.

*Діти віком від 5 до 10 років* – 150 - 300 мг двічі на добу (15-20 мг/кг/добу).

*Дорослі і діти віком від 10 років.* Розпочинати терапію слід з дози 150 мг 2 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до досягнення оптимального ефекту. Загалом середня терапевтична доза становить 600 мг/добу, яку слід приймати, як правило, ввечері, якщо лікарем призначено прийом один раз на добу.

Деяким хворим може знадобитися доза карбамазепіну, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

*Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах*

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

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

*Синдром алкогольної абстиненції*

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

При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування слід розпочинати комбінацією карбамазепіну із седативно-снотворними засобами (наприклад із клонідазолом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фази захворювання застосування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард можна продовжувати як монотерапію.

*Невралгія трійчастого нерва*

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

*Діабетична нейропатія з больовим синдромом*

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

*Нецукровий діабет центрального генезу. Поліурія і полідипсія нейрогормональної природи.*

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

### ***Діти.***

Дітям у зв'язку зі швидшою елімінацією карбамазепіну можуть бути потрібні вищі дози препарату з розрахунку на кілограм маси тіла порівняно з дорослими. Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард можна приймати дітям віком від 5 років за призначенням та під наглядом лікаря. Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард дітям призначати слід з особливою обережністю, тільки після ретельної оцінки лікарем переваг користі над ризиками ускладнень та переважно як монотерапію.

### ***Передозування.***

*Гостра токсичність.*

Найнижча летальна доза: дорослі - 3,2 г (24-річна жінка померла від зупинки серця і 24-річний чоловік помер від пневмонії та гіпоксичної енцефалопатії); діти - 4 г (14-річна дівчинка померла від зупинки серця), 1,6 г (3-річна дівчинка померла від аспіраційної пневмонії).

Пероральний LD50 у тварин (мг/кг): миші - від 1100 до 3750; щури - від 3850 до 4025; кролики - від 1500 до 2680; морські свинки - 920.

*Симптоми.* Перші ознаки та симптоми з'являються через 1-3 години. Симптоми і скарги, що виникають при передозуванні, зазвичай відображають ураження центральної нервової, серцево-судинної і дихальної систем.

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

*Дихальна система:* пригнічення дихання, набряк легенів.

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

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

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

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

спостерігалися лейкоцитоз, зменшення кількості лейкоцитів, глікозурія та ацетонурия. Електроенцефалограма може виявляти аритмію.

*Комбіноване отруєння.* При одночасному застосуванні алкоголю, трициклічних антидепресантів, барбітуратів симптоми гострого отруєння карбамазепіном можуть загостритися або змінюватися.

*Лікування.* Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування має ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Слід визначити концентрацію карбамазепіну у плазмі крові для підтвердження отруєння цим засобом і оцінки ступеня передозування.

Здійснюється евакуація вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля, проносних засобів. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Навіть коли пройшло більше 4 годин після прийому препарату, шлунок слід багаторазово зрошувати, особливо якщо пацієнт також вживав алкоголь.

При пригніченні дихання тримайте дихальні шляхи вільними; у разі необхідності показана ендотрахеальна інтубація, штучне дихання та введення кисню.

При гіпотензії, шоківому стані вводять плазмозамінник. Якщо артеріальний тиск не підвищується, незважаючи на заходи, спрямовані на збільшення об'єму плазми, слід врахувати застосування вазоактивних речовин.

Застосовується симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильна корекція електролітних розладів.

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

Попередження: діазепам або барбітурати можуть посилювати депресію дихальних шляхів (особливо у дітей), гіпотензію та призводити до коми. Барбітурати не слід застосовувати, якщо препарати, які інгібують моноаміноксидазу, також приймаються пацієнтом як при передозуванні, так і в нещодавній терапії (протягом 1 тижня).

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомлялося про неефективність форсованого діурезу, гемодіалізу і перитонеального діалізу. Діаліз показаний лише при тяжкому отруєнні, пов'язаному з нирковою недостатністю. Переливання крові показане при тяжкому отруєнні у маленьких дітей.

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

## Побічні реакції.

Певні типи побічних реакцій, наприклад, з боку ЦНС (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції, виникають на початку лікування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард, при застосуванні надто великої початкової дози препарату, при лікуванні хворих літнього віку.

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

### Перелік побічних реакцій

Для оцінки частоти побічних реакцій використовуються такі терміни: дуже часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна оцінити за наявними даними)

Системи органів за MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Невідомо	Реактивація інфекції вірусу герпесу людини 6-го типу
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Лейкопенія <sup>1)</sup>
	Часто	Тромбоцитопенія, еозінофілія
	Рідко	Лейкоцитоз, лімфаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти
	Дуже рідко	Дискразії крові <sup>2)</sup> , такі як агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія та інші види анемії (гемолітична, мегалобластна), нерегенеративна анемія, ретикулоцитоз
	Невідомо	Пригнічення кісткового мозку
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Реакції гіперчутливості <sup>3)</sup>
	Дуже рідко	Гостра алергічна/анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк
	Невідомо	DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозінофілією та системними симптомами)
Ендокринні порушення	Часто	Набряк, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія <sup>4)</sup>
	Дуже рідко	Галакторея, гінекомастія
	Невідомо	Зниження концентрації фолієвої кислоти та вітаміну В <sub>12</sub> у плазмі крові, підвищення рівня гомоцистеїну у плазмі
Розлади з боку обміну речовин та харчування	Дуже рідко	Гостра переривчаста порфірія, строката порфірія, пізня шкірна порфірія
	Невідомо	Гіперамоніємія

<b>Системи органів за MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]</b>	<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
Психічні розлади	Рідко	Галюцинації (зорові чи слухові), депресія, агресія, анорексія, збудження, сплутаність свідомості
	Дуже рідко	Активізація латентних психозів
Розлади нервової системи	Дуже часто	Запаморочення, атаксія, сонливість
	Часто	Головний біль
	Нечасто	Мимовільні рухи, такі як тремор, дистонія, посмикування м'язів, тики, ністагм
	Рідко	Рухові розлади, такі як орофасціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мови (наприклад, дизартрія, нечітка мова), хореоатетоз, нейропатія, периферична парестезія та парез
	Дуже рідко	Дисгевзія, злоякісний нейролептичний синдром, асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією
	Невідомо	Сечація, порушення пам'яті, загострення розсіяного склерозу
Порушення зору	Нечасто	Минущі порушення зору, такі як розлади акомодациї, диплопія, нечіткість зору
	Дуже рідко	Помутніння кришталика, кон'юнктивіт, ретинопатія, підвищення внутрішньоочного тиску
Розлади слуху та лабіринту	Дуже рідко	Розлади слуху, наприклад шум у вухах, гіперакузія, гіпоакузія та змінене сприйняття звуку
Серцеві порушення	Рідко	Порушення провідності
	Дуже рідко	Брадикардія, аритмії, атріовентрикулярна блокада <sup>5)</sup> , серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби серця
Судинні порушення	Рідко	Гіпертонія, гіпотонія
	Дуже рідко	Циркуляторний колапс, тромбоемболія (наприклад, тромбоемболія легеневої артерії), тромбофлебіт
Розлади органів дихання, грудної клітки та середостіння	Дуже рідко	Реакції гіперчутливості легень <sup>6)</sup>
Розлади шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Нудота і блювота
	Часто	Відсутність апетиту, сухість у роті
	Нечасто	Діарея, запор
	Рідко	Біль у животі
	Дуже рідко	Стоматит, гінгівіт, глосит, панкреатит
	Невідомо	Коліт

<b>Системи органів за MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]</b>	<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
Гепатобіліарні порушення	Дуже часто	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази <sup>7)</sup>
	Часто	Підвищення рівня лужної фосфатази
	Нечасто	Підвищення рівнів трансаміназ
	Рідко	Гепатит <sup>8)</sup> , жовтяниця, синдром зникнення жовчних проток
	Дуже рідко	Гранулематозний гепатит, печінкова недостатність
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Алергічний дерматит, кропив'янка <sup>9)</sup>
	Нечасто	Ексfolіативний дерматит, еритродермія
	Рідко	Системний червоний вовчак, свербіж
	Дуже рідко	Тяжкі шкірні побічні реакції: синдром Стівенса — Джонсона (ССД) <sup>10)</sup> , токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, синдром Лаелла), реакція фоточутливості, ексудативна мультиформна еритема, вузликова еритема, зміни пігментації, пурпура, акне, загальна гіпергідратація, пустульоз (ГГЕП), алопеція, гірсутизм
	Невідомо	Ліхеноїдний кератоз, оніхомадез
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Рідко	М'язова слабкість
	Дуже рідко	Порушення кісткового обміну, зниження вмісту кальцію в плазмі та 25-гідрокси-холекальциферолу в крові <sup>11)</sup> , артралгія, міалгія, м'язові спазми
	Невідомо	Переломи
Розлади роботи нирок і сечовипускання	Дуже рідко	Інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність (альбумінурія, протеїнурія, гематурія, олігурія та підвищення рівня азоту сечовини / азотемія), порушення сечовипускання (дизурія, полакіурія, затримка сечі)
Репродуктивна система та молочні залози	Дуже рідко	Сексуальна дисфункція, така як імпотенція, зниження лібідо, порушення чоловічої фертильності, аномальний сперматогенез (зі зниженою кількістю та/або рухливістю сперматозоїдів)
Загальні розлади та зміни	Дуже часто	Втома

Системи органів за MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]	Частота	Побічні реакції
Дослідження	Дуже часто	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази <sup>7)</sup>
	часто	Підвищення рівня лужної фосфатази
	Нечасто	Підвищення рівнів трансаміназ
	Дуже рідко	Гіпогаммаглобулінемія, підвищення рівня пролактину в сироватці крові, порушення рівня тиреотропного гормону в крові, зниження рівня кальцію в плазмі та 25-гідроксихолекальциферолу в крові, підвищення рівня холестерину та тригліцеридів
	Невідомо	Зменшення щільності кісток, зниження рівня фолієвої кислоти та вітаміну В <sub>12</sub> , підвищення рівня гомоцистеїну
Травми	Невідомо	Падіння <sup>12)</sup>

1) За опублікованими даними, доброякісна лейкопенія тимчасова приблизно в 10 % випадків і стійка в 2 % випадків.

2) Іноді загрожує життю.

3) Реакції гіперчутливості сповільнені і проявляються з боку різних систем органів, супроводжуючись лихоманкою, висипом, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, болем у суглобах (артралгія), лейкопенією, еозинофілією, збільшенням печінки та селезінки або аномальними функціональними показниками печінки і синдромом зникнення жовчних проток (внутрішньопечінкові жовчні протоки) у різних комбінаціях. Також можуть постраждати інші органи, такі як легені, нирки, підшлункова залоза, серцевий м'яз і товста кишка.

4) Гіпонатріємія пов'язана зі зниженням осмоляльності крові внаслідок дії, подібної до антидіуретичного гормону (АДГ), і в окремих випадках призводить до водної інтоксикації, що супроводжується млявістю, блювотою, головним болем, сплутаністю свідомості, неврологічними розладами.

5) В окремих випадках з непритомністю та гіпотензією або гіпертонією.

6) Супроводжується лихоманкою, задишкою, пневмонітом або пневмонією (альвеолітом).

7) Через індукцію печінкових ферментів — зазвичай без клінічного значення.

8) Холестатичний, гепатоцелюлярний або змішаного типу.

9) Іноді важка.

10) В деяких азіатських країнах спостерігається з частотою «рідко» (див. розділ «Особливості застосування»).

11) Це може призвести до остеомалачії/остеопорозу.

12) Пов'язано з атаксією, запамороченням, сонливістю, гіпотонією, сплутаністю свідомості, седацією (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 5 років.

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Г.Л. Фарма ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шлоссплац 1, 8502 Ланах, Австрія.