

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ (CARBAMAZEPIN-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: carbamazepine;

1 таблетка містить карбамазепіну 200 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки|таблетки|.

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

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії карбамазепіну з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Встановлено, що головним механізмом дії препарату є запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату в основному зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, тоді як

антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

При застосуванні карбамазепіну як монотерапії пацієнтам з епілепсією (особливо дітям) було відзначено психотропну дію, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності. За даними низки досліджень, вплив карбамазепіну на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або сумнівним, або негативним. У процесі інших досліджень було відзначено позитивний вплив карбамазепіну 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, препарат слід застосовувати для полегшення нейрогенного болю при різних станах, у тому числі при сухотці спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постгерпетичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції препарат 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 препарат зменшує діурез і відчуття спраги.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після прийому внутрішньо карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і дещо повільно. Після одноразового прийому звичайної таблетки максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається через 12 годин. Не відзначається клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування активної речовини після застосування різних лікарських форм препарату для прийому внутрішньо. Після одноразового прийому внутрішньо таблетки, що містить 400 мг карбамазепіну, середнє значення $C_{\max}$ незміненої активної речовини досягає приблизно 4,5 мкг/мл.

Біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну для перорального прийому знаходиться у межах 85-100 %.

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

Рівноважні концентрації препарату у плазмі крові досягаються у межах 1-2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовують одночасно), а також від стану пацієнта, дози препарату і тривалості лікування.

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

Біодоступність різних препаратів карбамазепіну може змінюватися; щоб уникнути ефекту зниження біодоступності, ризику появи судом або надмірних побічних ефектів, може бути доцільно не змінювати препарат на інший.

Розподіл. За умови повної абсорбції карбамазепіну уявний об'єм розподілу становить від 0,8 до 1,9 л/кг. Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. Зв'язування карбамазепіну з білками плазми крові становить 70-80 %. Концентрація незміненої речовини у спинномозковій рідині та слині відображає частку речовини, не зв'язаної з білками плазми крові (20-30 %). Концентрація карбамазепіну у грудному молоці становить 25-60 % його рівня у плазмі крові.

Метаболізм. Карбамазепін метаболізується у печінці переважно епоксидним шляхом, унаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат з глюкуроноювою кислотою. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну у карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4. Унаслідок цих метаболічних реакцій утворюється також і «малий» метаболіт – 9-гідрокси-метил-10-карбамоїлакридан. Після одноразового перорального застосування карбамазепіну приблизно 30 % активної речовини визначається у сечі у вигляді кінцевих продуктів епоксидного метаболізму. Інші важливі шляхи біотрансформації карбамазепіну призводять до утворення різних моногідроксилатних похідних, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється з участю уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT2B7).

Виведення. Після одноразового прийому препарату внутрішньо період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому 36 годин, а після повторного прийому препарату – у середньому 16-24 години (внаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9-10 годин.

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

Після одноразового перорального прийому карбамазепіну в дозі 400 мг 72 % прийнятої дози виводиться із сечею, а 28 % – з калом. Майже 2 % прийнятої дози виводиться із сечею у вигляді незміненого препарату і приблизно 1 % – у вигляді фармакологічно активного метаболіту 10,11-епоксиду.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ можна застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

- Гострі маніакальні стани; підтримувальна 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 язикового нерва.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських засобів (таких як трициклічні антидепресанти), 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.

Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цитохром Р450 3А4 (СYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів СYP3A4 може спричинити підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, зі свого боку, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів СYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що

призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у сироватці крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

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

Карбамазепін може підвищувати метаболізм деяких гормональних контрацептивів (через індукцію CYP3A4), таких як пероральні та підшкірні імплантовані контрацептиви, що призводить до значно нижчих концентрацій гормонів у плазмі крові. Це може спричинити контрацептивну невдачу або проривну кровотечу. Слід розглянути альтернативи пероральним та підшкірним імплантованим контрацептивам, на які суттєво впливає індукція CYP3A4; або розглянути альтернативи лікарського засобу карбамазепін

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрації 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 КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 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 засоби: стирипентол, вігабатрин.

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

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань травного тракту: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксibuтинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

Препарати, які можуть підвищити рівень активного метаболіту карбамазепіну
10,11-епоксиду в плазмі крові

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну 10,11-епоксиду в плазмі крові може призвести до побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), дозу лікарського засобу КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід відповідно відкоригувати та/або контролювати його рівень у плазмі крові при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, зазначеними нижче.

Протиепілептичні засоби: прогабід, вальпроєва кислота, вальноктамід, вальпромід, примідон, бриварацетам.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові

Може бути необхідною корекція дози препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 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.

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

Мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ. Відповідно дозу препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ необхідно відкоригувати.

Ізотретиноїн, як повідомляється, змінює біодоступність та/або кліренс карбамазепіну і

карбамазепіну-10,11-епоксиду, тому необхідно контролювати концентрацію карбамазепіну у плазмі крові.

Вплив препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Можлива необхідність корекції дозування 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 (антипірин), трамадол.

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

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

Протиблювальні засоби: аперпітант.

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

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсиролімус.

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

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

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

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

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

Кортикостероїди: зокрема, преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Взаємодія з іншими препаратами: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони (слід розглянути альтернативні методи контрацепції); бупренофін, гестрилон, 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 препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

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

Протипоказана взаємодія

Оскільки карбамазепін структурно близький до трициклічних антидепресантів, КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами MAO; перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітора MAO (щонайменше за 2 тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Вплив на серологічні дослідження

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

Карбамазепін та 10,11-епоксид можуть дати хибнопозитивний результат імунологічного

аналізу за методикою поляризованої флуоресценції для визначення концентрації трициклічних антидепресантів.

Особливості застосування.

КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід призначати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, та пацієнтів з перерваними курсами терапії карбамазепіном.

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

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

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

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

Гематологічні ефекти. Із застосуванням препарату пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії, однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при прийманні препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ. Загальний ризик для хворих, які не отримували терапії, становить 4,7 особи/1 000 000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1 000 000 на рік – для розвитку апластичної анемії.

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

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

Відзначалося тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку з прийомом препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ. Однак у більшості випадків ці явища були тимчасовими і не свідчали 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).

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

Фармакогеноміка.

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

Зв'язок із (HLA)-B*1502

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

У тих пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід проводити тестування на наявність алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на наявність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то лікування препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ розпочинати не слід, окрім 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 у всіх осіб південно-східного азійського походження існують ризики.

Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН, пацієнтам, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502.

Зазвичай не рекомендується проводити скринінг хворих, які вже отримують КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від наявності 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 екзентематозний пустульоз (ГГЕП), макулопапульозний висип. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A*3101, то від застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід утриматися.

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 скороминущих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при постійному дозуванні, так і після зниження дози препарату. Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від легких скороминущих реакцій, пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату у разі, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

Наявність у пацієнта алеля HLA-A* 3101 пов'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання). Однак не було встановлено, що наявність (HLA)-B*1502 може свідчити про ризик виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

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

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

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

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

При появі ознак, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід негайно припинити.

Напади. КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У разі провокування нападів застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід негайно припинити.

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

Функція печінки. При терапії препаратом необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому рівні оцінки цієї функції та протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При загостренні порушень функції печінки або пацієнтам 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 спостерігаються дуже рідко. У разі виникнення ознак печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 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 існуючими порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів зі 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 в крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в 1 місяць протягом перших 3 місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується насамперед 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 гіпотиреозом.

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

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

Суїцидальні думки та поведінка. Було зареєстровані кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Дані, отримані у процесі досліджень протиепілептичних препаратів, показали 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. 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-АСТРАФАРМ і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або для таких пацієнок 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 компленсу пацієнта, у період вагітності, у разі лікування дітей; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату.

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни терапії препаратом пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат здійснювати на тлі терапії відповідним лікарським засобом (наприклад, діазепамом внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

Зниження дози та синдром відміни препарату. Раптова відміна препарату може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відминяти 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.

Жінки репродуктивного віку

Карбамазепін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою.

Реєстри вагітності та епідеміологічні дані свідчать про потенційний зв'язок між застосуванням карбамазепіну під час вагітності та серйозними вродженими вадами розвитку, включаючи дефекти нервової трубки та вади розвитку інших систем організму (наприклад, черепно-лицьові дефекти та вади розвитку серцево-судинної системи). Ці наявні дані свідчать про те, що порівняно з монотерапією може спостерігатися більша поширеність тератогенних ефектів, пов'язаних із застосуванням протисудомних лікарських засобів у складі комбінованої терапії. (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 репродуктивного віку повинні бути повністю проінформовані про потенційний ризик для плода, якщо вони приймають карбамазепін під час вагітності.

Перед початком лікування карбамазепіном 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 призвести до порушення терапевтичного ефекту 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» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

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

Жінкам репродуктивного віку слід поради негайно звернутися до лікаря, якщо вони завагітніли або вважають, що можуть бути вагітними, коли вони приймають карбамазепін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Загальний ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних лікарських засобів

Усім жінкам репродуктивного віку, які приймають протиепілептичну терапію, особливо жінкам, які планують вагітність, та вагітним жінкам, слід надавати медичні поради щодо потенційного ризику для плода, викликаного судомами і протиепілептичними препаратами.

Слід уникати раптового припинення лікування протиепілептичними лікарськими засобами, 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 з кількома протиепілептичними лікарськими засобами може бути пов'язана з більш високим ризиком вроджених вад розвитку.

Ризики, пов'язані з карбамазепіном

Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризики вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку. Вплив карбамазепіну під час вагітності пов'язаний з частотою серйозних вад розвитку в 2–3 рази вище, ніж у загальній популяції, частота якої становить 2–3 %. Повідомлялося про такі вади розвитку, як дефекти нервової трубки плода, черепно-лицьові дефекти, такі як ущелина губи/піднебіння, серцево-судинні вади розвитку, гіпоспадія, гіпоплазія пальців та інші аномалії, що зачіпають різні системи організму плода, у матері, яка застосовувала карбамазепін під час вагітності. Рекомендується спеціалізоване антенатальне спостереження за цими вадами розвитку. Повідомлялося про порушення нервового розвитку серед дітей, народжених жінками з епілепсією, які під час вагітності застосовували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими протиепілептичними лікарськими засобами. Дослідження, пов'язані з ризиком розвитку розладів нервової системи у дітей, які під час вагітності отримували карбамазепін, є суперечливими, і ризик не можна виключити.

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

Дані свідчать про те, що ризик виникнення вад розвитку при застосуванні карбамазепіну може залежати від дози. Якщо на основі ретельної оцінки користь/ризик і альтернативний варіант лікування не підходить, і лікування карбамазепіном продовжується, слід застосовувати даний лікарський засіб як монотерапію у найнижчій ефективній дозі. Також рекомендується контролювати рівень лікарського засобу в плазмі крові. Концентрацію в плазмі крові можна підтримувати в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 мкг/мл до 12 мкг/мл за умови підтримки контролю над судомою.

Повідомлялося, що деякі протиепілептичні лікарські засоби, такі як карбамазепін, знижують рівень фолатів у сироватці крові. Цей дефіцит може спричинити підвищення частоти вроджених вад плода у матері з епілепсією. До і під час вагітності рекомендується приймати фолієву кислоту. Для попередження порушень згортання крові у дитини також рекомендовано застосовувати вітамін K1 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 потенційно користь/ризик переважає альтернативні варіанти лікування. Жінка повинна бути повністю поінформована і розуміти потенційний ризик для плода при прийомі 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 призвести до порушення терапевтичного ефекту гормональних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому жінкам репродуктивного віку слід проконсультуватися щодо використання 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.

У дослідженнях на тваринах застосування карбамазепіну у клінічно значущих дозах у період вагітності призводило до токсичності для розвитку плода, включаючи збільшення випадків вад розвитку плода.

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

Слід мати на увазі такі дані:

- застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ вагітним, хворим на епілепсію, які потребують особливої уваги;
- якщо жінка, яка отримує карбамазепін, завагітніла, планує вагітність або під час вагітності з'являється необхідність застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у I триместрі вагітності);
- жінкам репродуктивного віку у разі можливості КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід призначати як монотерапію;
- рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну у плазмі крові;
- пацієнток потрібно поінформувати про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та слід надавати їм можливість антенатального скринінгу;
- у період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання загрожуватиме здоров'ю як матері, так і дитини.

Спостереження та профілактика. Відомо, що у період вагітності можливий розвиток

недостатності фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть підвищувати рівень недостатності фолієвої кислоти, тому рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та у період вагітності.

Новонароджені. З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін K₁ матерям протягом останніх тижнів вагітності та новонародженим.

Відомо кілька 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.

Годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % концентрації у плазмі крові). Переваги годування груддю з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матері, які отримують КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, можуть годувати груддю за тієї умови, що за немовлям спостерігають щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

Фертильність

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

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

Здатність пацієнта, який приймає КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози) може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості, тому при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами пацієнту слід бути обережним.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ застосовують перорально; зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на 2 або 3 прийоми. Препарат можна приймати під час, після їди або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини, наприклад зі склянкою води.

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

Епілесія

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

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

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

Дорослі. Рекомендована початкова доза препарату становить по 100-200 мг 1-2 рази на добу.

Потім дозу повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту; часто добова доза становить 800-1200 мг. Деяким пацієнтам може бути потрібна доза препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку через можливу лікарську взаємодію дозу препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід підбирати з обережністю.

Діти. Лікування можна розпочинати із застосування 100 мг/добу; дозу підвищувати поступово – кожного тижня на 100 мг.

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

Вік дитини	Добова доза
5-10 років	400-600 мг (за 2-3 прийоми)
10-15 років	600-1000 мг (за 2-5 прийомів)

Дітям віком від 15 років дозування як у дорослих.

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

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

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах

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

Синдром алкогольної абстиненції

Середня доза – по 200 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад, до дози по 400 мг 3 рази на добу). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинати комбінацією препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ зі седативно-снотворними препаратами (наприклад, із клонітіазолом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фази лікування препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ можна продовжувати як монотерапію.

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

Початкова доза препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ становить 200-400 мг на добу (100 мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку). Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози по 200 мг 3-4 рази на добу). Для більшості пацієнтів доза препарату 200 мг 3 або 4 рази на добу є достатньою для підтримки безболісного стану. У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 1600 мг. Після зникнення больових відчуттів дозу поступово знижувати до мінімальної підтримувальної.

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.

Лікування біполярного розладу та болю при невралгії трійчастого нерва

Безпека та ефективність лікарського засобу карбамазепін не були встановлені у пацієнтів дитячого віку.

Лікування епілепсії

Були встановлені безпека та ефективність застосування лікарського засобу карбамазепін пацієнтами дитячого віку для лікування парціальних судомних нападів, генералізованих тоніко-клонічних нападів та змішаних судомних нападів [див. розділи «Показання для застосування» та «Спосіб застосування та дози»]. Таблетки КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ можна приймати дітям віком від 5 років.

Передозування.

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

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

Дихальна система: пригнічення дихання, набряк легенів.

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

Травний тракт: блювання, затримка їжі у шлунку, зниження моторики товстої кишки.

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

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

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

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

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

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

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

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

Побічні реакції.

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

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

Побічні реакції на лікарські засоби, отримані під час клінічних досліджень, перераховані за класифікацією систем органів MedDRA. У кожному класі систем органів побічні реакції класифікуються за частотою, причому найчастіші реакції зазначено на першому місці. У кожній групі частоти побічні реакції на лікарські засоби представлені в порядку зменшення серйозності. Крім того, відповідна категорія частоти для кожної побічної реакції на лікарський засіб базується на такій конвенції (CIOMS III): дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко поширені ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$).

З боку системи крові та лімфатичної системи	
<i>дуже поширені</i>	лейкопенія
<i>поширені</i>	тромбоцитопенія, еозинофілія
<i>непоширені</i>	лейкоцитоз, лімфаденопатія
<i>дуже рідко поширені</i>	агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, аплазія чистих еритроцитів, анемія, мегалобластна анемія, ретикулоцитоз, гемолітична анемія
<i>частота невідома</i>	пригнічення кісткового мозку
З боку імунної системи	
<i>непоширені</i>	уповільнений поліорганний розлад гіперчутливості з гарячкою, висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, аномальними функціональними пробами печінки та синдромом зникнення жовчної протоки (деструкція і зникнення жовчних проток), різноманітні комбінації; можуть бути уражені й інші органи (наприклад, печінка, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка)
<i>дуже рідко поширені</i>	анафілактична реакція, набряк, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія
<i>частота невідома**</i>	медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)
Інфекції та інвазії	
<i>частота невідома**</i>	реактивація інфекції вірусу герпесу людини VI типу
З боку ендокринної системи	
<i>поширені</i>	набряк, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія та осмолярність крові знижені внаслідок дії, подібної до антидіуретичного гормону (АДГ), що в рідкісних випадках призводить до водної інтоксикації, що супроводжується млявістю, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості, неврологічними розладами
<i>дуже рідко поширені</i>	галакторея, гінекомастія
Порушення обміну речовин і харчування	
<i>рідко поширені</i>	дефіцит фолієвої кислоти, зниження апетиту
<i>дуже рідко поширені</i>	гостра порфірія (гостра переривчаста порфірія і строката порфірія), порфірія негостра (пізня порфірія шкіри)
<i>частота невідома**</i>	гіперамоніємія

З боку психіки	
рідко поширені	галюцинації (зорові чи слухові), депресія, агресія, збудження, неспокій, сплутаність свідомості
дуже рідко поширені	активація психозу
З боку нервової системи	
дуже поширені	атаксія, запаморочення, сонливість
поширені	диплопія, головний біль
непоширені	аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, астериксис, дистонія, тики), ністагм
рідко поширені	дискінезія, порушення руху очей, розлади мовлення (наприклад, дизартрія або нечітка мова), хореоатетоз, периферична нейропатія, парестезії та парези
дуже рідко поширені	злоякісний нейролептичний синдром, асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія
частота невідома**	седація, погіршення пам'яті
З боку органів зору	
поширені	розлади акомодатії (наприклад, нечіткість зору)
дуже рідко поширені	помутніння сочевиці, кон'юнктивіт
З боку органів слуху та лабіринту	
дуже рідко поширені	порушення слуху, наприклад шум у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, зміна сприйняття висоти
З боку серця	
рідко поширені	порушення серцевої провідності
дуже рідко поширені	аритмія, атріовентрикулярна блокада зі синкопе, брадикардія, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби серця
Судинні порушення	
рідко поширені	гіпертензія або гіпотензія
дуже рідко поширені	циркуляторний колапс, емболія (наприклад, тромбоемболія легеневої артерії), тромбофлебіт
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	
дуже рідко поширені	гіперчутливість легенів, що характеризується, наприклад, гарячкою, задишкою або пневмонією
З боку травної системи	
дуже поширені	блювання, нудота
поширені	сухість у роті, при застосуванні супозиторіїв може виникнути подразнення прямої кишки
непоширені	діарея, запор
рідко поширені	біль у животі
дуже рідко поширені	панкреатит, глосит, стоматит
частота невідома**	коліт
Гепатобіліарні порушення	
рідко поширені	гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типу, синдром зникнення жовчних проток, жовтяниця
дуже рідко поширені	печінкова недостатність, гранулематозна хвороба печінки
З боку шкіри та підшкірної клітковини	

<i>дуже поширені</i>	кропив'янка, яка може бути тяжким алергічним дерматитом
<i>непоширені</i>	ексфоліативний дерматит
<i>рідко поширені</i>	системний червоний вовчак, свербіж
<i>дуже рідко поширені</i>	синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз, реакція фоточутливості, мультиформна еритема, вузликова еритема, порушення пігментації, пурпура, акне, гіпергідроз, алопеція, гірсутизм
<i>частота невідома**</i>	гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP)***, ліхеноїдний кератоз, оніхомадез
Захворювання опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток	
<i>рідко поширені</i>	м'язова слабкість
<i>дуже рідко поширені</i>	порушення метаболізму кісток (зниження кальцію в плазмі та 25-гідрокси-холекальциферолу в крові), що призводить до остеомалії/остеопорозу, артралгії, міалгії, м'язових спазмів
<i>частота невідома**</i>	перелом
З боку нирок і сечовипускання	
<i>дуже рідко поширені</i>	тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад, альбумінурія, гематурія, олігурія та сечовина/азотемія крові), затримка сечі, частота сечовипускання
З боку репродуктивної системи	
<i>дуже рідко поширені</i>	сексуальні розлади/еректикулярна дисфункція; ненормальний сперматогенез (зі зниженням кількості та/або рухливості сперматозоїдів)
Загальні розлади та зміни у місці введення	
<i>дуже поширені</i>	втома
Лабораторні показники	
<i>дуже поширені</i>	підвищення гамма-глутамілтрансферази (через індукцію печінкових ферментів), зазвичай не має клінічного значення
<i>поширені</i>	підвищення рівня лужної фосфатази крові
<i>непоширені</i>	підвищення трансаміназ
<i>дуже рідко поширені</i>	підвищення внутрішньоочного тиску, підвищення рівня холестерину в крові, підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності, підвищення рівня тригліцеридів у крові; порушення тесту функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (вільний тироксин, тироксин, трийодтиронін) і підвищення рівня тиреотропного гормону в крові, зазвичай без клінічних проявів, підвищення пролактину в крові
<i>частота невідома**</i>	знижилася щільність кісткової тканини
Травма, отруєння та процесуальні ускладнення	

частота невідома**	падіння (пов'язане з лікуванням карбамазепіном, спричиненим атаксією, запамороченням, сонливістю, артеріальною гіпотензією, сплутаністю свідомості, седацією)
--------------------	---

* У деяких азіатських країнах також повідомляється як рідко поширені. Див. також розділ «Особливості застосування».

**Додаткові побічні реакції на лікарські засоби зі спонтанних повідомлень (частота невідома).

Побічні реакції на основі спонтанних повідомлень (частота невідома)

Нижчезазначені побічні реакції було отримано при постреєстаційному застосуванні препарату зі спонтанних повідомлень та літературних джерел інформації. Оскільки повідомлення спонтанні, неможливо встановити точну кількість пацієнтів та достовірно оцінити частоту виникнення побічних реакцій, тому їх частоту класифікують як «частота невідома».

Інфекції та інвазії: реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

З боку системи крові: недостатність кісткового мозку.

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

З боку травного тракту: коліт.

З боку імунної системи: медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами.

З боку шкіри: гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

З боку кістково-м'язової системи: переломи.

Лабораторні показники: зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2 або 5 блістерів у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

08132, Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.