

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МЕЗАКАР® SR**

**(MEZACAR® SR)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* карбамазепін (carbamazepine);

1 таблетка містить карбамазепіну 400 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, повідон (PVP K 30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого або майже білого кольору круглі таблетки з тисненням «С400» з одного боку і хрестоподібною рисою з іншого.

### **Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Як *протиепілептичний засіб* карбамазепін 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, діючої речовини лікарського засобу Мезакар® SR, 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.

## *Фармакокінетика.*

### *Всмоктування.*

Після перорального прийому карбамазепін майже повністю всмоктується, але швидкість абсорбції з таблеток є повільною і може різнитися між різними формами випуску препарату у різних пацієнтів

Після разового прийому препарату пролонгованої дії пікова концентрація активної речовини ( $C_{max}$ ) у плазмі крові досягається через 24 години

Таблетки пролонгованої дії. Коли таблетки з пролонгованим вивільненням застосовують одноразово та багаторазово, вони дають приблизно на 25% нижчі пікові концентрації діючої речовини в плазмі, ніж звичайні таблетки.

Таблетки з пролонгованим вивільненням забезпечують статистично значуще зниження індексу флуктуації, але не суттєве зниження  $C_{min}$  у рівноважному стані.

Коливання концентрацій у плазмі крові при режимі дозування двічі на добу є незначними. Біодоступність таблеток з пролонгованим вивільненням Мезакар® SR приблизно на 15 % нижча, ніж інших пероральних лікарських форм.

Було показано, що біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну для перорального прийому становила 85-100 %.

Біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну може відрізнятися. Щоб попередити зниження терапевтичного ефекту або ризик появи епілептичних нападів чи виражених небажаних ефектів, слід уникати зміни лікарських форм карбамазепіну.

Прийом їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування карбамазепіну (незалежно від лікарської форми).

Рівноважні концентрації карбамазепіну 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 хворого, дози препарату і тривалості лікування.

Рівноважні концентрації карбамазепіну в плазмі крові, що розглядаються як «терапевтичний діапазон», значною мірою відрізняються індивідуально: для більшості пацієнтів діапазон від 4 до 12 мікрограмів/мл, що відповідає від 17 до 50 мікромоль/л.

Концентрації карбамазепіну-10,11-епоксид (фармакологічно активний метаболіт): приблизно 30% від рівня карбамазепіну.

### *Розподіл.*

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

### *Біотрансформація/метаболізм.*

Карбамазепін метаболізується у печінці переважно епоксидним шляхом, внаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат із глюкуроною кислотою.

Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну на карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4.

Мікросомальна епоксидгідролаза людини була визначена як фермент, відповідальний за утворення похідне 10,11-трансдіолу з карбамазепін-10,11-епоксиду. 9-Гідрокси-метил-10-карбамоїлакридан є другорядним метаболітом, пов'язаним з цим шляхом.

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 уридилдифосфатглюкуронозил-трансферази (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 годин (внаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки) залежно від тривалості лікування.

У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9-10 годин.

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

Після разового перорального прийому карбамазепіну у дозі 400 мг 72 % прийнятої дози виводиться із сечею, а 28 % – з калом. Майже 2 % від прийнятої дози виводиться з 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 особами молодого віку).

#### *Пацієнти з порушеною функцією нирок або печінки. Даних про фармакокінетику*

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

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Як протисудомний засіб при лікуванні епілепсії (генералізовані тоніко-клонічні та парціальні типи нападів).
- Пароксизмальний біль при невралгії трійчастого нерва.

Мезакар® SR також можна використовувати для полегшення деаферентаційного болю, наприклад, при язикоглотковій невралгії, периферичній діабетичній нейропатії, спинній сухотці, невралгії верхнього гортанного нерва, постгерпетичній невралгії, а також болю у куксі та фантомному болю у кінцівці.

- Лікування симптомів алкогольної абстиненції.
- Лікування манії та профілактика біполярних афективних розладів, особливо у пацієнтів, у яких не було клінічної відповіді на терапію літієм.

### **Протипоказання.**

- Відома гіперчутливість до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (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.
- Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування із рослинними препаратами, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*) через ризик зниження концентрації карабамазепіну в плазмі крові та, відповідно, зниження клінічних ефектів препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 або з карбамазепіном 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 сироватці крові та терапевтичного

ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора СYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

Карбамазепін є потужним індуктором СYP3A4 та інших ферментних систем фази I та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших лікарських засобів у плазмі крові, які переважно метаболізуються СYP3A4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікосомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду.

Одночасне призначення інгібіторів людської мікосомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

*Взаємодії, що призводять до протипоказань*

Сумісне застосування лікарського засобу Мезакар® SR з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) протипоказано. Перед початком прийому Мезакар® SR слід припинити прийом інгібіторів MAO мінімум за 2 тижні або довше, якщо це дозволяє клінічна ситуація (див. розділ «Протипоказання»).

*Лікарські засоби, 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 лікарського засобу Мезакар® SR необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні засоби: 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.

Протигрибкові препарати: азоли (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

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

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотики: оланзапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

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

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагреганти: тиклопідин.

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

*Лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень активного метаболіту карбамазепіну-10, 11-епоксиду у 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 Мезакар® SR слід відповідно відкоригувати та/або контролювати його рівень в плазмі крові при одночасному застосуванні з речовинами, описаними нижче:

локсапін, кветіапін примідон, , прогабід, вальпроєва кислота, вальноктамід, вальпромід, бриварацетам.

*Лікарські засоби, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.*

Може бути необхідною корекція дози лікарського засобу Мезакар® SR при одночасному застосуванні з нижчезазначеними лікарськими засобами.

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

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протималярійні препарати: мефлохін, може антагонізувати протисудомну дію карбамазепіну.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні засоби: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

Повідомлялося, що ізотретиноїн змінює біодоступність та/або кліренс карбамазепіну та карбамазепіну 10,11 епоксиду. Слід контролювати рівень карбамазепіну.

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

*Вплив карбамазепіну на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.*

Концентрація карбамазепіну в плазмі або цільній крові може бути знижена при одночасному застосуванні рослинних препаратів із звіробоем (*Hypericum perforatum*). Це пов'язано з індукцією звіробоем ферментів, що приймають участь у метаболізмі карбамазепіну. Трав'яні

збори, що містять звіробій, протипоказано приймати одночасно із карбамазепіном (див. розділ «Протипоказання»). Індукуючий ефект препаратів із звіробієм може зберігатися щонайменше 2 тижні після припинення їх застосування. Якщо пацієнт вже отримує лікування препаратами звіробієм, необхідно припинити їх прийом та визначити концентрацію карбамазепіну в плазмі крові. Рівень карбамазепіну може підвищуватися після припинення прийому препаратів із звіробієм. Може знадобитися коригування дози карбамазепіну.

Карбамазепін може знизити рівень у плазмі крові або послабити або навіть скасувати дію деяких препаратів. Дозування таких препаратів може бути скориговано 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, дикумарол, аценокумарол, ривароксабан, дабігатран, апіксабан, едоксабан).

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

Протиблювальні: аперпітант.

Противілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, ескарибазепін, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроева кислота, зонісамід. Щоб уникнути інтоксикації фенітоїном та виникнення субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендована плазмозна концентрація фенітоїну не повинна перевищувати 13 мкг/мл до початку терапії карбамазепіном. Є окремі повідомлення про підвищення концентрації мефенітоїну у плазмі крові на тлі прийому карбамазепіну.

Противірусні препарати: ітраконазол, вориконазол. Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні противілептичні засоби.

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Противірусні препарати: імаїніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус.

Антипсихотичні препарати: клозапін, галоперидол та бромперидол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, зипразидон, арипіразол, паліперидон.

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

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Гормональні контрацептиви (субстрати CYP3A4):

Карбамазепін є сильним індуктором CYP3A4. Карбамазепін може підвищувати метаболізм

деяких гормональних контрацептивів (через індукцію СYP3A4), 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 СYP3A4; або розглянути альтернативи лікарського засобу карбамазепін [див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у специфічних групах населення»].

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

Кортикостероїди: кортикостероїди, (наприклад 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 (гестринон, триболон, тореміфен).

Повідомляли 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.

*Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.*

Одночасне застосування карбамазепіну та парацетамолу (ацетамінофену) може знизити біодоступність парацетамолу.

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 перепаратів 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 карбамазепіном та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад панкуронію).

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

Одночасне застосування карбамазепіну з пероральними антикоагулянтами прямої дії (ривароксабаном, дабігатраном, апіксабаном, едоксабаном) може призвести до зниження концентрації пероральних антикоагулянтів прямої дії у плазмі крові і, таким чином, до



підвищення ризику тромбозу. Отже, якщо сумісне застосування є необхідним, пацієнти мають знаходитися під ретельним контролем на предмет появи ознак та симптомів тромбозу.

#### *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.**

Мезакар® SR слід застосовувати лише під медичним наглядом. Мезакар® SR слід призначати лише 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 із перерваними курсами терапії карбамазепіном.

#### *Гематологічні ефекти.*

Із застосуванням карбамазепіну пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії; однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при прийманні препарату Мезакар® SR.

Загальний ризик для хворих, які не отримували терапії карбамазепіном, становить 4,7 особи/1000000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік - для розвитку апластичної анемії.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку з прийомом карбамазепіну. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів, (а також, можливо, кількості ретикулоцитів, та рівня заліза в сироватці крові).

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

Пацієнтів та їх родичів 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.

#### *Дерматологічні реакції.*

Повідомляли про серйозні, іноді фатальні, дерматологічні реакції, включно із токсичним епідермальним некролізом (ТЕН), або синдромом Лайєлла, та синдромом Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні карбамазепіну. Пацієнтам слід порадити уважно стежити за ознаками та симптомами шкірних реакцій.

За оцінками, ці дерматологічні реакції виникають у 1-6 з 10000 нових пацієнтів у країнах з населенням переважно білої раси. Однак у деяких азіатських країнах ризик може підвищуватися приблизно у 10 разів.

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 карбамазепіном.

При розвитку ознак та симптомів ССД, синдром Лайєлла/ТЕН (наприклад, прогресуючий шкірний висип, часто з пухирями або ураженням слизової оболонки), прийом препарату Мезакар® SR слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

Найкращі результати щодо лікування ССД/ТЕН отримують у випадку ранньої діагностики та негайної відміни будь-якого підозрілого препарату. Рання відміна асоціюється з кращим прогнозом

Якщо під час застосування лікарського засобу Мезакар® SR у пацієнта розвинувся ССС/ТЕН, терапія карбамазепіном протипоказана у подальшому.

#### *Фармакогеноміка.*

З'являється все більше свідчень про вплив різних алелів HLA на схильність пацієнта до виникнення побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Зв'язок із HLA-B\*1502

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

Поширеність цього алелю HLA-B\*1502 варіюється від 2 % до 12 % у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан та становить приблизно 8 % у Тайланді. 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 алелю серед населення Азії становить понад 15 % (на Філіппінах та у деяких популяціях Малайзії). У Кореї та Індії поширеність даного алелю серед населення становить до 2 % та 6 % відповідно.

Є ряд даних, які свідчать про підвищений ризик розвитку серйозних карбамазепін-асоційованих ССД/ТЕН в інших азіатських популяціях. Через поширеність цього алеля в інших азіатських популяціях (наприклад, понад 15% на Філіппінах і Малайзії), генетичне тестування груп ризику на наявність HLA-B\*1502 може бути розглянуте.

Поширення алеля HLA-B\*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, а також серед корінного населення Америки, латиноамериканського населення та японців (<

1 %).

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

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування карбамазепіном слід проводити тестування на присутність алеля HLA-B\*1502. (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо необхідно провести тестування на наявність алеля HLA-B\*1502, рекомендується «генотипування HLA-B\*1502» з високою роздільною здатністю. Тест є позитивним, якщо виявлено один або два алелі HLA-B\*1502 і негативний, якщо не виявлено алелів HLA-B\*1502.

Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля HLA-B\*1502 дає позитивний результат, то лікування карбамазепіном розпочинати не слід, окрім випадків, коли відсутні інші варіанти терапевтичного 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.

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 із виникненням ССД/ТЕН, пацієнтам, які мають алель HLA-B\*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію.

Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алеля HLA-B\*1502.

Зазвичай не рекомендується проводити скринінг хворих, які вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями незалежно від присутності у генах пацієнта алеля HLA-B\*1502.

Було показано, що виявлення пацієнтів з наявністю алелю (HLA)-B\*1502 та відмова від застосування ними карбамазепіну знижує частоту випадків ССД/ТЕН, обумовлених терапією карбамазепіном.

### Зв'язок із HLA-A\*3101

Є ряд даних, що свідчать про те, що лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозінофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзентематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозний висип. (див. розділ «Побічні реакції») у пацієнтів європейського походження та японців.

Поширеність HLA-A\*3101 може відрізнятися у різних етнічних груп: близько 2-5 % у населення Європи, близько 10 % - у японців

Поширеність цього алеля становить менше 5 % у населення Австралії, Азії, Африки та Північної

Америци. Винятки становлять від 5 % до 12 %.

Поширеність більше 15 % встановлена у деяких етнічних груп Південної Америци (Аргентина та Бразилія), корінних жителів Північної Америци (племена Навахо і Сіокс, в Мексиці - Санора Сері), Південної Індії (Таміл Наду), 10%-15% - в інших корінних етнічних групах тих самих регіонів і близько 10% - серед японців.

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

Наявність алеля HLA-A\*3101 може збільшити ризик (виникнення індукованих карбамазепіном дерматологічних реакцій (здебільшого менш важких) від 5% (в загальній популяції) до 26% (серед суб'єктів європейських походження). В той же час відсутність цього алелю може знизити ризик з 5,0% до 3,8%.

Перед початком лікування препаратом Мезакар® SR у можливих носіїв алеля HLA-A\*3101 (наприклад, пацієнтам японської національності, європеодам, корінним жителям Америци, латиноамериканцям, народам півдня Індії та арабам) рекомендується проводити скринінг по даному алелю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо проводиться тестування на наявність алеля HLA-A\*3101, рекомендується «генотипування HLA-A\*3101» з високою роздільною здатністю. Тест є позитивним, якщо виявлено один або два алелі HLA-A\*3101, і негативним, якщо алелі HLA-A\*3101 не виявлено. Застосовувати карбамазепін у носіїв цього алеля слід тільки в тому випадку, якщо користь від терапії перевищує можливий ризик.

Скринінг по алелю HLA-A\*3101 загалом не вимагається у пацієнтів, які вже отримували карбамазепін протягом тривалого періоду, оскільки ССД/ТЕН, АGER, DRESS та макулопапульозний висип зазвичай спостерігаються лише протягом перших кількох місяців терапії.

#### Обмеження генетичного скринінгу

Результати генетичного скринінгу не повинні замінити відповідний клінічний нагляд та лікування пацієнтів. У багатьох пацієнтів азіатського походження з позитивним результатом на HLA-B\*1502, які приймають карбамазепін, не виникають ССД/ТЕН. В той же час, у пацієнтів будь-якої етнічної приналежності з негативним результатом на HLA-B\*1502 можуть виникнути ССД/ТЕН. Аналогічно, у багатьох пацієнтів з позитивним результатом на HLA-A\*3101, які приймають карбамазепін, не буде розвиватися ССД/ТЕН, DRESS, АGER і макулопапульозний висип, а у пацієнтів будь-якої етнічної приналежності з негативним результатом на HLA-A\*3101 можуть розвинути ці серйозні шкірні побічні реакції. 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 карбамазепіну, так і після зниження дози препарату.

Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від легких скороминучих реакцій, пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату у разі, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

Наявність у пацієнта алеля HLA-A\* 3101 пов'язана з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри при застосуванні карбамазепіну, 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 може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи 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 можливі клінічні прояви з боку інших органів (легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка; див. розділ «Побічні реакції»).

Наявність у пацієнта алеля HLA-A\* 3101 пов'язано з виникненням синдрому гіперчутливості, включно із макулопапульозним висипанням.

Пацієнтів з реакціями гіперчутливості при застосуванні карбамазепіну потрібно проінформувати про те, що приблизно у 25-30 % таких пацієнтів також можуть виникати реакції гіперчутливості при застосуванні окскарбазепіну. При застосуванні карбамазепіну та ароматичних протиепілептичних препаратів (наприклад, фенітоїну, примідону та фенобарбіталу) можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату Мезакар® SR слід негайно припинити.

### *Напади.*

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

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

Раптова відміна препарату Мезакар® SR може спровокувати напади.

### *Функція печінки.*

Упродовж терапії карбамазепіном необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому рівні та періодичні оцінки цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку.

При загостренні порушень функції печінки або пацієнтам з активною фазою захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату Мезакар® SR.

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 і симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратом Мезакар® SR 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 карбамазепіном.

*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 у крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в 1 місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежувати кількість вживання води, якщо це клінічно необхідно.

*Гіпотиреоїдизм.* Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози внаслідок індукції ферментів. У зв'язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів з гіпотиреоїдизмом. Відповідно, рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози для визначення дози замісної гормональної терапії.

*Антихолінергічні ефекти.*

Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі повинні бути попереджені щодо можливих ризиків та 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, особливо, коли застосовуються високі дози лікарського засобу Мезакар® SR.

*Суїцидальні думки та поведінка.* Було зареєстровані кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати за рядом показань.

Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике підвищення ризику появи

суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну.

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

### *Жінки репродуктивного віку*

Карбамазепін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Реєстри вагітності та епідеміологічні дані свідчать про потенційний зв'язок між пренатальним впливом карбамазепіну та ризиком серйозних вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку, включаючи дефекти нервової трубки та вади розвитку інших систем організму [наприклад, черепно-лицьові дефекти та вади розвитку серцево-судинної системи) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)]. 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.

Якщо після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування не буде визнано, що користь переважає ризику, 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 може 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, як тільки вона планує 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 вона завагітніла або думає, що може бути вагітна і приймає карбамазепін.

### *Ендокринні ефекти.*

Через індукцію ферментів печінки карбамазепін може знизити активність гормонів, що містяться у комбінованих контрацептивних препаратах. Це може призвести до проривних кровотеч чи кров'яних виділень.

Повідомлялося про виникнення проривних кровотеч у жінок, які приймали карбамазепін та гормональні контрацептиви.

Оскільки на надійність гормональних контрацептивів може негативно вплинути терапія карбамазепіном, жінкам репродуктивного віку слід поради́ти застосовувати альтернативні засоби контрацепції під час прийому лікарського засобу Мезакар® SR.

#### *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 різкому зростанні частоти нападів, перевірці комплаєнсу пацієнта, у період вагітності, у разі лікування дітей та підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Зниження дози та відміна препарату.*

Раптова відміна карбамазепіну може спровокувати напади, тому препарат слід відмінити поступово протягом 6 місяців. При необхідності у пацієнтів з епілепсією раптово відмінити терапію препаратом Мезакар® SR перехід на новий протиепілептичний препарат слід здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами.

Було зареєстровано кілька випадків судом та/або пригнічення дихання, у новонароджених, пов'язаних із застосуванням матер'ю карбамазепіну та інших супутніх протисудомних препаратів. Повідомлялося також про декілька випадків блювання, діареї та/або зниження апетиту у новонароджених у зв'язку із застосуванням матер'ю карбамазепіну. Ці реакції можуть свідчити про неонатальний синдром відміни.

#### *Взаємодія.*

Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 або інгібіторів епоксидгідролази з карбамазепіном може спричинити побічні реакції (підвищення концентрації карбамазепіну або карбамазепіну-10,11 епоксиду у плазмі відповідно). Рекомендується відповідне коригування дози карбамазепіну та/або моніторингу рівня препарату в плазмі крові.

Одночасне застосування індукторів CYP3A4 з карбамазепіном може знизити плазмові концентрації карбамазепіну та його терапевтичний ефект, при цьому припинення прийому індукторів CYP3A4 може призвести до підвищення плазмових концентрацій карбамазепіну. Може знадобитися корекція дози карбамазепіну.

Карбамазепін є потужним індуктором ізоферменту CYP3A4 та інших ферментних печінкових систем першої та другої фази метаболізму лікарських засобів, і при одночасному застосуванні з препаратами, що метаболізуються ізоферментом CYP3A4, може викликати індукцію метаболізму та зниження концентрації їх у плазмі крові (див. розділ "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

Пацієнток дітородного віку слід попередити, що одночасне застосування карбамазепіну з гормональними контрацептивами може негативно впливати на ефективність останніх. При використанні препарату Мезакар® SR слід розглянути можливість застосування альтернативних негормональних методів контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

#### *Падіння.*



Лікування карбамазепіном може бути пов'язане із розвитком атаксії, запаморочення, сонливості, артеріальної гіпотензії, сплутаності свідомості або в'ялості (див. «Побічні реакції»), що може призвести до падіння і, відповідно, до переломів або інших травм. Для пацієнтів із захворюваннями, станами або при прийомі лікарських засобів, що посилюють ці стани, слід регулярно проводити повну оцінку ризиків розвитку падінь при довготривалому лікуванні карбамазепіном.

#### *Застосування у дітей.*

Безпека та ефективність застосування карбамазепіну для лікування біполярного розладу та болю при невралгії трійчастого нерва не були встановлені у пацієнтів дитячого віку.

Були встановлені безпека та ефективність застосування карбамазепіну 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»).

#### *Допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто, практично вільний від натрію.

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

#### Вагітність

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

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

Слід 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 з кількома ПЛЗ 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 плоду (spina bifida), 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 ПЛЗ.

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 монотерапію та найнижчу ефективну дозу карбамазепіну та рекомендується контролювати рівні в плазмі крові. Концентрацію в плазмі можна підтримувати в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 до 12 мкг/мл за умови підтримки контролю над судомами.

Повідомлялося, що деякі ПЛЗ, такі як карбамазепін, знижують рівень фолатів у сироватці крові. Цей дефіцит може сприяти підвищенню 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 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 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 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> матерям протягом останніх тижнів вагітності та новонародженим дітям.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, що пов'язують із прийомом карбамазепіну та інших протисудомних препаратів.

Повідомлялося про декілька випадків блювання, діареї та/або зменшення апетиту у новонароджених у зв'язку із прийомом карбамазепіну матір'ю.

Ці реакції можуть свідчити про неонатальний синдром відміни.

*Годування груддю.* Хоча карбамазепін проникає у грудне молоко в концентраціях 25-60 % від рівня у плазмі крові, вважається, що це не становить значної небезпеки для дитини, яка, ймовірно, отримає щонайбільше 10% відповідної терапевтичної дози карбамазепіну для дитини її віку з епілепсією. Як і у випадку з усіма іншими лікарськими засобами, переваги грудного вигодовування слід ретельно зважити з віддаленою ймовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти.

Матері, які приймають карбамазепін, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

У дітей, які отримували карбамазепін антенатально або з грудним молоком, описані випадки холестатичного гепатиту, у зв'язку з чим слід проводити спостереження за такими дітьми з метою діагностики побічних ефектів з боку гепатобіліарної системи.

*Фертильність.*

Дуже рідко повідомляли про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або порушення сперматогенезу. (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози) може знижуватись як внаслідок судом, спричинених захворюванням, так і внаслідок побічних ефектів пов'язаних із застосуванням препарату Мезакар® SR таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія, порушення акомодатції та порушення зору. Тому пацієнтам слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

Мезакар® SR призначається перорально; зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на два -чотири прийоми

Загальна добова доза лікарського засобу Мезакар® SR, як правило, така ж сама, як і доза

карабамазепіну у таблетках із негайним вивільненням.

У деяких пацієнтів при переході з інших пероральних лікарських форм карабамазепіну на таблетки Мезакар® SR з пролонгованим вивільненням може знадобитися збільшення загальної добової дози.

Остаточне коригування дози завжди має залежати від клінічної відповіді в окремого пацієнта.

Приймати препарат можна під час їди, після їди або у проміжках між прийомами їжі, запиваючи склянкою води. Таблетки лікарського засобу Мезакар® SR не слід розжовувати.

Завдяки повільному та контрольованому вивільненню активної речовини з таблеток пролонгованої дії, їх, зазвичай, потрібно приймати двічі на день.

Перед початком лікування пацієнтам, які належать до китайської етнічної групи Хан, або пацієнтам тайського походження необхідно у разі можливості, пройти обстеження на наявність HLA-B\*1502, оскільки цей алель може спровокувати розвиток тяжкого карабамазепін-асоційованого синдрому Стівенса-Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Епілепсія*

Лікування розпочинати із застосування низької добової дози, яку у подальшому слід повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту. Дозу карабамазепіну необхідно коригувати, враховуючи індивідуальні потреби пацієнта для досягнення адекватного контролю над судомами.

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

При лікуванні епілепсії доза карабамазепіну зазвичай має бути такою, щоб концентрація препарату у плазмі крові становила 4-12 мкг/мл (від 17 до 50 мкмоль/л) (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадках, коли це можливо, Мезакар® SR слід призначати у вигляді монотерапії, але у випадку застосування з іншими лікарськими засобами рекомендується режим такого ж поступового підвищення дози препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Дорослі*

Лікарський засіб Мезакар® SR слід приймати у декілька прийомів.

Рекомендована початкова доза – по 100-200 мг 1-2 рази на добу, потім поступово повільно збільшувати дозу до досягнення оптимального ефекту; зазвичай добова доза становить 800-1200 мг, розподілена на 2 прийоми. Деяким пацієнтам може бути знадобитися доза Мезакар® SR, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг/добу.

### *Пацієнти літнього віку.*

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози Мезакар® SR слід підбирати з обережністю

### *Діти та підлітки*

Зазвичай лікування слід проводити дозою 10-20 мг/кг маси тіла на добу (за кілька прийомів)

Діти віком до 1 року – 100-200 мг/добу, розподілених на декілька прийоми.

Діти віком від 1 до 5 років – 200-400 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

Діти віком від 5 до 10 років – 400-600 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

Діти віком від 10 до 15 років – 600-1000 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

Дітям віком від 15 років дозування як у дорослих (від 800 до 1200 мг на добу, розподілених на 2 прийоми).

#### Максимальні рекомендовані дози:

До 6 років: 35 мг/кг/добу

6-15 років: 1000 мг/добу

> 15 років: 1200 мг/добу.

Мезакар® SR не рекомендований для дітей віком до 5 років.

*Невралгія трійчастого нерва та інші форми деаферентаційного болю.*

Індивідуальні потреби в дозуванні можуть значно відрізнятися залежно від віку та маси тіла пацієнта. Рекомендується, щоб початкова доза була невеликою, але для деяких пацієнтів може знадобитися висока доза на початок лікування. Звичайна доза становить 200 мг 3-4 рази на добу, але дозу можна поступово збільшувати до досягнення задовільного клінічного ефекту, що в деяких випадках вимагає 1600 мг/добу.

Початкову дозу лікарського засобу Мезакар® SR 200-400 мг/добу слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 200 мг 3-4 рази на добу).

Потім дозу слід поступово знижувати до мінімальної підтримуючої. Максимальна рекомендована доза – 1200 мг/добу. Після зникнення болю слід поступово припинити терапію до тих пір, поки не станеться новий напад.

*Симптоми алкогольної абстиненції.*

Дозу потрібно підбирати індивідуально для кожного пацієнта. Зазвичай доза становить від 600 мг до 800 мг/добу, але у пацієнтів з делірієм може знадобитися доза від 1200 до 1600 мг/доба з подальшим зниженням.

*Лікування манії та профілактика біполярних афективних розладів.* Початкова доза становить від 100 мг до 200 мг/добу, розподілених на декілька прийомів, поступово збільшуючи до тих пір, поки симптоми не будуть контрольовані або не буде досягнуто загальної дози 1600 мг. Зазвичай, діапазон доз становить від 400 до 1600 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

*Пацієнти із порушення функції нирок/печінки.*

Немає даних щодо фармакокінетики карбамазепіну у пацієнтів з порушенням функції нирок/печінки.

## **Діти.**

Таблетки Мезакар®SR можна приймати дітям віком від 5 років.

## **Передозування.**

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

*Центральна нервова система:* пригнічення функцій центральної нервової системи (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, зміни артеріального тиску (артеріальна гіпотензія, іноді - артеріальна гіпертензія), серцеві аритмії, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; синкопе, зв'язане з зупинкою серця.

*Шлунково-кишковий тракт:* блювання, затримка їжі у шлунку, зниження перистальтики кишечника.

*Кістково-м'язова система:* повідомляли 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 лабораторних показників:* гіпонатріємія, можливий метаболічний ацидоз, гіперглікемія, підвищення м'язової фракції креатинінфосфокінази.

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

Здійснювати евакуацію вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання.

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

## **Особливі рекомендації.**

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Гемодіаліз є ефективним методом лікування при передозуванні карбамазепіном.

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

### **Побічні реакції.**

#### *Резюме профілю безпеки.*

На початку лікування карбамазепіном 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 центральної нервової системи (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції.

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

Були повідомлення про зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенію, остеопороз та переломи у пацієнтів, які отримували тривалу терапію карбамазепіном. Механізм, за допомогою якого карбамазепін впливає на метаболізм кісток, не встановлено.

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже часто - лейкопенія; часто - тромбоцитопенія, еозинofilія; рідко - лімфоаденопатія, лейкоцитоз; дуже рідко - агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, ретикулоцитоз, гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:* рідко - мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу (по типу сироваткової хвороби) з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфоаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинofilією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що зустрічаються у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки). У разі виникнення таких реакцій гіперчутливості лікування необхідно негайно припинити. дуже рідко - анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія.

*З боку ендокринної системи:* часто - набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами; дуже рідко - галакторея, гінекомастія.

*З боку обміну речовин та порушення харчування:* рідко - дефіцит фолатів, зниження апетиту; дуже рідко - гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія та змішана порфірія), негостра

порфірія (пізня порфірія шкіри); невідомо - гіперамоніємія.

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

*З боку нервової системи:* дуже часто - атаксія, запаморочення, сонливість; часто - диплопія, головний біль; нечасто - аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм; рідко - дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невropатія, парестезії, парез; дуже рідко - злoякісний нейролептичний синдром (NMS), асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія.

*З боку органів зору:* часто - порушення акомодації (наприклад затуманення зору); дуже рідко - помутніння кришталика, кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та рівноваги:* дуже рідко - розлади слуху, наприклад шум у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, порушення сприйняття висоти звуку.

*З боку серця:* рідко - порушення внутрішньосерцевої провідності;; дуже рідко - аритмія, атрiоventрикулярна блокада із синкопе, брадикардія, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби

*З боку судин:* рідко - артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія; дуже рідко - циркуляторний колапс, емболія, (наприклад емболія судин легень), тромбофлебіт.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто - нудота, блювання; часто - сухість у роті; нечасто - діарея або запор; рідко - абдомінальний біль; дуже рідко - глосит, стоматит, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко - гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця; дуже рідко - печінкова недостатність, гранулематозний гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* дуже часто - кропив'янка, іноді у тяжкій формі, алергічний дерматит; нечасто - ексфолюативний дерматит; рідко - системний червоний вовчак, свербіж; дуже рідко - тяжкі шкірні реакції, наприклад синдром Стівенса-Джонсона (у деяких країнах Азії також повідомлялося про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»), реакції фоточутливості, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм.

*З боку опорно-рухового апарату, сполучної та кісткової тканини:* рідко - м'язова слабкість, дуже рідко - порушення кісткового метаболізму (зниження кальцію та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомаліції або остеопорозу), артралгія, міалгія, спазми м'язів.

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



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

*Загальні порушення:* дуже часто – загальна слабкість.

*Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень:* дуже часто – підвищення рівня гама-глутамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів), яке зазвичай не має клінічної значимості, часто – збільшення рівня лужної фосфатази в крові, нечасто – збільшення рівня трансаміназ, дуже рідко – підвищення внутрішньоочного тиску, збільшення рівня холестерину у крові, збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів), збільшення рівнів тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (вільного тироксину (FT<sub>4</sub>), тироксину (T<sub>4</sub>), трийодтироніну (T<sub>3</sub>)) і підвищення рівня тиреостимулювального гормону (TSH), що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; збільшення рівня пролактину в крові.

*Травми, отруєння та ускладнення процедур:* невідомо – падіння (пов'язане із виникненням атаксії, запаморочення, сонливості, гіпотензії, сплутаності свідомості, седативного ефекту на фоні лікування карбамазепіном) (див. розділ «Особливості застосування»)

Додаткові побічні реакції на основі спонтанних повідомлень (частота невідома).

Інформацію про нижчезазначені побічні реакції було отримано у постреєстраційному періоді із спонтанних повідомлень та публікацій. Оскільки повідомлення спонтанні, неможливо встановити точну кількість пацієнтів та достовірно оцінити частоту виникнення побічних реакцій, тому їх частоту класифікують як «невідомо».

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

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

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

*З боку метаболізму:* гіпрамонемія.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* коліт.

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

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

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

З'являється все більше доказів щодо зв'язку між генетичними маркерами та появою шкірних побічних реакцій, таких як ССД/ТЕН, DRESS, AGEP та макулопапульозний висип.

Повідомлялося, що у пацієнтів європейського походження та японців ці реакції пов'язані із застосуванням карбаземепіну та наявністю алеля HLA-A\*3101. Було показано, що інший маркер, HLA-B\*1502, тісно пов'язаний із ССД/ТЕН серед осіб ханьського, тайського та деяких інших представників азійської популяції (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та

«Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

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

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхиваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.



**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МЕЗАКАР® SR**

**(MEZACAR® SR)**

**Склад:**

*діюча речовина:* карбамазепін (carbamazepine);

1 таблетка містить карбамазепіну 400 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, повідон (PVP K 30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого або майже білого кольору круглі таблетки з тисненням «С400» з одного боку і хрестоподібною рискою з іншого.

**Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Як *протиепілептичний засіб* карбамазепін ефективний при парціальних нападах (простих і комплексних) із вторинною генералізацією та без неї; генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типівпадів. Механізм дії карбамазепіну,

діючої речовини лікарського засобу Мезакар® SR, 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.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування.*

Після перорального прийому карбамазепін майже повністю всмоктується, але швидкість абсорбції з таблеток є повільною і може різнитися між різними формами випуску препарату у різних пацієнтів

Після разового прийому препарату пролонгованої дії пікова концентрація активної речовини ( $C_{max}$ ) у плазмі крові досягається через 24 години

Таблетки пролонгованої дії. Коли таблетки з пролонгованим вивільненням застосовують одноразово та багаторазово, вони дають приблизно на 25% нижчі пікові концентрації діючої речовини в плазмі, ніж звичайні таблетки.

Таблетки з пролонгованим вивільненням забезпечують статистично значуще зниження індексу флуктуації, але не суттєве зниження  $C_{min}$  у рівноважному стані.

Коливання концентрацій у плазмі крові при режимі дозування двічі на добу є незначними. Біодоступність таблеток з пролонгованим вивільненням Мезакар® SR приблизно на 15 % нижча, ніж інших пероральних лікарських форм.

Було показано, що біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну для перорального прийому становила 85-100 %.

Біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну може відрізнитися. Щоб попередити зниження терапевтичного ефекту або ризик появи епілептичних нападів чи виражених небажаних ефектів, слід уникати зміни лікарських форм карбамазепіну.

Прийом їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування карбамазепіну (незалежно від лікарської форми).

Рівноважні концентрації карбамазепіну 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 хворого, дози препарату і тривалості лікування.

Рівноважні концентрації карбамазепіну в плазмі крові, що розглядаються як «терапевтичний діапазон», значною мірою відрізняються індивідуально: для більшості пацієнтів діапазон від 4 до 12 мікрограмів/мл, що відповідає від 17 до 50 мікромоль/л.

Концентрації карбамазепіну-10,11-епоксид (фармакологічно активний метаболіт): приблизно 30% від рівня карбамазепіну.

#### *Розподіл.*

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

#### *Біотрансформація/метаболізм.*

Карбамазепін метаболізується у печінці переважно епоксидним шляхом, внаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат із глюкуроною кислотою.

Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну на карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4.

Мікросомальна епоксидгідролаза людини була визначена як фермент, відповідальний за утворення похідне 10,11-трансдіолу з карбамазепін-10,11-епоксиду. 9-Гідрокси-метил-10-карбамоїлакридан є другорядним метаболітом, пов'язаним з цим шляхом.

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 уридилдифосфатглюкуронозил-трансферази (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 годин (внаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки) залежно від тривалості лікування.

У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індуюють ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9-10 годин.

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

Після разового перорального прийому карбамазепіну у дозі 400 мг 72 % прийнятої дози виводиться із сечею, а 28 % – з калом. Майже 2 % від прийнятої дози виводиться з 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 особами молодого віку).

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

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Як протисудомний засіб при лікуванні епілепсії (генералізовані тоніко-клонічні та парціальні типи нападів).
- Пароксизмальний біль при невралгії трійчастого нерва.

Мезакар® SR також можна використовувати для полегшення деаферентаційного болю, наприклад, при язиковотковій невралгії, периферичній діабетичній нейропатії, спинній сухотці, невралгії верхнього гортанного нерва, постгерпетичній невралгії, а також болю у куксі та фантомному болю у кінцівці.

- Лікування симптомів алкогольної абстиненції.
- Лікування манії та профілактика біполярних афективних розладів, особливо у пацієнтів, у яких не було клінічної відповіді на терапію літієм.

### **Протипоказання.**

- Відома гіперчутливість до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (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.
- Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування із рослинними препаратами, що містять звіробій (*Hypericum*

*perforatum*) через ризик зниження концентрації карбамазепіну в плазмі крові та, відповідно, зниження клінічних ефектів препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Цитохром Р450 3А4 (СУР3А4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів СУР3А4 або з карбамазепіном може спричиняти підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів СУР3А4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у сироватці крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора СУР3А4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

Карбамазепін є потужним індуктором СУР3А4 та інших ферментних систем фази I та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших лікарських засобів у плазмі крові, які переважно метаболізуються СУР3А4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду.

Одночасне призначення інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

#### *Взаємодії, що призводять до протипоказань*

Сумісне застосування лікарського засобу Мезакар® SR з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) протипоказано. Перед початком прийому Мезакар® SR слід припинити прийом інгібіторів MAO мінімум за 2 тижні або довше, якщо це дозволяє клінічна ситуація (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Лікарські засоби, 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 лікарського засобу Мезакар® SR необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні засоби: 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.



Протигрибкові препарати: азоли (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

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

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотики: оланзапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

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

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагреганти: тиклопідин.

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

*Лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень активного метаболіту карбамазепіну-10, 11-епоксиду у 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 Мезакар® SR слід відповідно відкоригувати та/або контролювати його рівень в плазмі крові при одночасному застосуванні з речовинами, описаними нижче:

локсапін, кветіапін примідон, , прогабід, вальпроєва кислота, вальноктамід, вальпромід, бриварацетам.

*Лікарські засоби, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.*

Може бути необхідною корекція дози лікарського засобу Мезакар® SR при одночасному застосуванні з нижчезазначеними лікарськими засобами.

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

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протималярійні препарати: мефлохін, може антагонізувати протисудомну дію карбамазепіну.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні засоби: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

Повідомлялося, що ізотретиноїн змінює біодоступність та/або кліренс карбамазепіну та карбамазепіну 10,11 епоксиду. Слід контролювати рівень карбамазепіну.

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

*Вплив карбамазепіну на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.*

Концентрація карбамазепіну в плазмі або цільній крові може бути знижена при одночасному застосуванні рослинних препаратів із звіробієм (*Hypericum perforatum*). Це пов'язано з індукцією звіробієм ферментів, що приймають участь у метаболізмі карбамазепіну. Трав'яні збори, що містять звіробій, протипоказано приймати одночасно із карбамазепіном (див. розділ «Протипоказання»). Індукуючий ефект препаратів із звіробієм може зберігатися щонайменше 2 тижні після припинення їх застосування. Якщо пацієнт вже отримує лікування препаратами звіробієм, необхідно припинити їх прийом та визначити концентрацію карбамазепіну в плазмі крові. Рівень карбамазепіну може підвищуватися після припинення прийому препаратів із звіробієм. Може знадобитися коригування дози карбамазепіну.

Карбамазепін може знизити рівень у плазмі крові або послабити або навіть скасувати дію деяких препаратів. Дозування таких препаратів може бути скориговано 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, дикумарол, аценокумарол, ривароксабан, дабігатран, апіксабан, едоксабан).

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

Протиблювальні: аперпітант.

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, еслікарбазепін, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроева кислота, зонісамід. Щоб уникнути інтоксикації фенітоїном та виникнення субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендована плазмозна концентрація фенітоїну не повинна перевищувати 13 мкг/мл до початку терапії карбамазепіном. Є окремі повідомлення про підвищення концентрації мефенітоїну у плазмі крові на тлі прийому карбамазепіну.

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус.

Антипсихотичні 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.

Гормональні контрацептиви (субстрати СYP3A4):

Карбамазепін є сильним індуктором СYP3A4. Карбамазепін може підвищувати метаболізм деяких гормональних контрацептивів (через індукцію СYP3A4), 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 СYP3A4; або розглянути альтернативи лікарського засобу карбамазепін [див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у специфічних групах населення»].

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

Кортикостероїди: кортикостероїди, (наприклад 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 (гестринон, триболон, тореміфен).

Повідомляли 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.

*Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.*

Одночасне застосування карбамазепіну та парацетамолу (ацетамінофену) може знизити біодоступність парацетамолу.

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 карбамазепіном та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад панкуронію).

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

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

*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.**

Мезакар® SR слід застосовувати лише під медичним наглядом. Мезакар® SR слід призначати лише 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 із перерваними курсами терапії карбамазепіном.

*Гематологічні ефекти.*

Із застосуванням карбамазепіну пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії; однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при прийманні препарату Мезакар® SR.

Загальний ризик для хворих, які не отримували терапії карбамазепіном, становить 4,7 особи/1000000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік – для розвитку апластичної анемії.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку з прийомом карбамазепіну. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів, (а також, можливо, кількості ретикулоцитів, та рівня заліза в сироватці крові).

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта підлягає ретельному моніторингу та потрібно здійснювати постійний загальний аналіз крові

пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування препаратом Мезакар® SR необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування препарату Мезакар® SR слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Пацієнтів та їх родичів 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.

#### *Дерматологічні реакції.*

Повідомляли про серйозні, іноді фатальні, дерматологічні реакції, включно із токсичним епідермальним некролізом (ТЕН), або синдромом Лайєлла, та синдромом Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні карбамазепіну. Пацієнтам слід порадити уважно стежити за ознаками та симптомами шкірних реакцій.

За оцінками, ці дерматологічні реакції виникають у 1-6 з 10000 нових пацієнтів у країнах з населенням переважно білої раси. Однак у деяких азіатських країнах ризик може підвищуватися приблизно у 10 разів.

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 карбамазепіном.

При розвитку ознак та симптомів ССД, синдром Лайєлла/ТЕН (наприклад, прогресуючий шкірний висип, часто з пухирями або ураженням слизової оболонки), прийом препарату Мезакар® SR слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

Найкращі результати щодо лікування ССД/ТЕН отримують у випадку ранньої діагностики та негайної відміни будь-якого підозрілого препарату. Рання відміна асоціюється з кращим прогнозом

Якщо під час застосування лікарського засобу Мезакар® SR у пацієнта розвинувся ССС/ТЕН, терапія карбамазепіном протипоказана у подальшому.

#### *Фармакогеноміка.*

З'являється все більше свідчень про вплив різних алелів HLA на схильність пацієнта до виникнення побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Зв'язок із HLA-B\*1502

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

Поширеність цього алелю HLA-B\*1502 варіюється від 2 % до 12 % у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан та становить приблизно 8 % у Тайланді. 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 алелю серед населення Азії становить понад 15 % (на Філіппінах та у деяких популяціях Малайзії). У Кореї та Індії поширеність даного алелю серед населення становить до 2 % та 6 % відповідно.

Є ряд даних, які свідчать про підвищений ризик розвитку серйозних карбамазепін-асоційованих ССД/ТЕН в інших азіатських популяціях. Через поширеність цього алеля в інших азіатських популяціях (наприклад, понад 15% на Філіппінах і Малайзії), генетичне тестування груп ризику на наявність HLA-B\*1502 може бути розглянуте.

Поширення алеля HLA-B\*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, а також серед корінного населення Америки, латиноамериканського населення та японців (< 1 %).

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

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування карбамазепіном слід проводити тестування на присутність алеля HLA-B\*1502. (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо необхідно провести тестування на наявність алеля HLA-B\*1502, рекомендується «генотипування HLA-B\*1502» з високою роздільною здатністю. Тест є позитивним, якщо виявлено один або два алелі HLA-B\*1502 і негативний, якщо не виявлено алелів HLA-B\*1502.

Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля HLA-B\*1502 дає позитивний результат, то лікування карбамазепіном розпочинати не слід, окрім випадків, коли відсутні інші варіанти терапевтичного 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.

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 із виникненням ССД/ТЕН, пацієнтам, які мають алель HLA-B\*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію.

Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алеля HLA-B\*1502.

Зазвичай не рекомендується проводити скринінг хворих, які вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями незалежно від присутності у генах пацієнта алеля HLA-B\*1502.

Було показано, що виявлення пацієнтів з наявністю алелю (HLA)-B\*1502 та відмова від

застосування ними карбамазепіну знижує частоту випадків ССД/ТЕН, обумовлених терапією карбамазепіном.

### Зв'язок із HLA-A\*3101

Є ряд даних, що свідчать про те, що лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозінофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзентематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозний висип. (див. розділ «Побічні реакції») у пацієнтів європейського походження та японців.

Поширеність HLA-A\*3101 може відрізнятися у різних етнічних груп: близько 2-5 % у населення Європи, близько 10 % - у японців

Поширеність цього алеля становить менше 5 % у населення Австралії, Азії, Африки та Північної Америки. Винятки становлять від 5 % до 12 %.

Поширеність більше 15 % встановлена у деяких етнічних груп Південної Америки (Аргентина та Бразилія), корінних жителів Північної Америки (племена Навахо і Сіокс, в Мексиці - Санора Сері), Південної Індії (Таміл Наду), 10%-15% - в інших корінних етнічних групах тих самих регіонів і близько 10% - серед японців.

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

Наявність алеля HLA-A\*3101 може збільшити ризик (виникнення індукованих карбамазепіном дерматологічних реакцій (здебільшого менш важких) від 5% (в загальній популяції) до 26% (серед суб'єктів європейського походження). В той же час відсутність цього алелю може знизити ризик з 5,0% до 3,8%.

Перед початком лікування препаратом Мезакар® SR у можливих носіїв алеля HLA-A\*3101 (наприклад, пацієнтам японської національності, європеодам, корінним жителям Америки, латиноамериканцям, народам півдня Індії та арабам) рекомендується проводити скринінг по даному алелю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо проводиться тестування на наявність алеля HLA-A\*3101, рекомендується «генотипування HLA-A\*3101» з високою роздільною здатністю. Тест є позитивним, якщо виявлено один або два алелі HLA-A\*3101, і негативним, якщо алелі HLA-A\*3101 не виявлено. Застосовувати карбамазепін у носіїв цього алеля слід тільки в тому випадку, якщо користь від терапії перевищує можливий ризик.

Скринінг по алелю HLA-A\*3101 загалом не вимагається у пацієнтів, які вже отримували карбамазепін протягом тривалого періоду, оскільки ССД/ТЕН, AGEP, DRESS та макулопапульозний висип зазвичай спостерігаються лише протягом перших кількох місяців терапії.

### Обмеження генетичного скринінгу

Результати генетичного скринінгу не повинні замінювати відповідний клінічний нагляд та лікування пацієнтів. У багатьох пацієнтів азіатського походження з позитивним результатом на

HLA-B\*1502, які приймають карбамазепін, не виникають ССС/ТЕН. В той же час, у пацієнтів будь-якої етнічної приналежності з негативним результатом на HLA-B\*1502 можуть виникнути ССС/ТЕН. Аналогічно, у багатьох пацієнтів з позитивним результатом на HLA-A\*3101, які приймають карбамазепін, не буде розвиватися ССД/ТЕН, DRESS, АGER і макулопапульозний висип, а у пацієнтів будь-якої етнічної приналежності з негативним результатом на HLA-A\*3101 можуть розвинути ці серйозні шкірні побічні реакції. 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 карбамазепіну, 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'язана з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри при застосуванні карбамазепіну, 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 може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи 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 внутрішньо-жовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливі клінічні прояви з боку інших органів (легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка; див. розділ «Побічні реакції»).

Наявність у пацієнта алеля HLA-A\* 3101 пов'язано з виникненням синдрому гіперчутливості, включно із макулопапульозним висипанням.

Пацієнтів з реакціями гіперчутливості при застосуванні карбамазепіну потрібно проінформувати про те, що приблизно у 25-30 % таких пацієнтів також можуть виникати реакції гіперчутливості при застосуванні окскарбазепіну. При застосуванні карбамазепіну та ароматичних протиепілептичних препаратів (наприклад, фенітоїну, примідону та фенобарбіталу) можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату Мезакар® SR слід негайно припинити.

#### *Напади.*

Оскільки карбамазепін може спричиняти або посилювати абсанси, Мезакар® SR слід



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

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

Раптова відміна препарату Мезакар® SR може спровокувати напади.

#### *Функція печінки.*

Упродовж терапії карбамазепіном необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому рівні та періодичні оцінки цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку.

При загостренні порушень функції печінки або пацієнтам з активною фазою захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату Мезакар® SR.

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 і симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратом Мезакар® SR 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 карбамазепіном.

#### *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 у крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в 1 місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежувати кількість вживання води, якщо це клінічно необхідно.

*Гіпотиреоїдизм.* Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози внаслідок індукції ферментів. У зв'язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів з гіпотиреоїдизмом. Відповідно, рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози для визначення дози замісної гормональної терапії.

### *Антихолінергічні ефекти.*

Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі повинні бути попереджені щодо можливих ризиків та 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, особливо, коли застосовуються високі дози лікарського засобу Мезакар® SR.

*Суїцидальні думки та поведінка.* Було зареєстровані кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати за рядом показань.

Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну.

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

### *Жінки репродуктивного віку*

Карбамазепін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Реєстри вагітності та епідеміологічні дані свідчать про потенційний зв'язок між пренатальним впливом карбамазепіну та ризиком серйозних вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку, включаючи дефекти нервової трубки та вади розвитку інших систем організму [наприклад, черепно-лицьові дефекти та вади розвитку серцево-судинної системи) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)]. 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.

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 може 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, як тільки вона планує 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 вона завагітніла або думає, що може бути вагітна і приймає карбамазепін.

#### *Ендокринні ефекти.*

Через індукцію ферментів печінки карбамазепін може знизити активність гормонів, що містяться у комбінованих контрацептивних препаратах. Це може призвести до проривних кровотеч чи кров'яних виділень.

Повідомлялося про виникнення проривних кровотеч у жінок, які приймали карбамазепін та гормональні контрацептиви.

Оскільки на надійність гормональних контрацептивів може негативно вплинути терапія карбамазепіном, жінкам репродуктивного віку слід поради застосовувати альтернативні засоби контрацепції під час прийому лікарського засобу Мезакар® SR.

#### *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 недостовірні, моніторинг рівня препарату у плазмі крові може бути доцільним у таких випадках: при різкому зростанні частоти нападів, перевірці комплаєнсу пацієнта, у період вагітності, у разі лікування дітей та підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Зниження дози та відміна препарату.*

Раптова відміна карбамазепіну може спровокувати напади, тому препарат слід відмінити поступово протягом 6 місяців. При необхідності у пацієнтів з епілепсією раптово відмінити терапію препаратом Мезакар® SR перехід на новий протиепілептичний препарат слід здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами.

Було зареєстровано кілька випадків судом та/або пригнічення дихання, у новонароджених, пов'язаних із застосуванням матір'ю карбамазепіну та інших супутніх протисудомних препаратів. Повідомлялося також про декілька випадків блювання, діареї та/або зниження апетиту у новонароджених у зв'язку із застосуванням матір'ю карбамазепіну. Ці реакції можуть свідчити про неонатальний синдром відміни.

#### *Взаємодія.*

Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 або інгібіторів епоксидгідролази з карбамазепіном може спричинити побічні реакції (підвищення концентрації карбамазепіну або карбамазепіну-10,11 епоксиду у плазмі відповідно). Рекомендується відповідне коригування дози карбамазепіну та/або моніторингу рівня препарату в плазмі крові.

Одночасне застосування індукторів CYP3A4 з карбамазепіном може знизити плазмові концентрації карбамазепіну та його терапевтичний ефект, при цьому припинення прийому індукторів CYP3A4 може призвести до підвищення плазмових концентрацій карбамазепіну.

Може знадобитися корекція дози карбамазепіну.

Карбамазепін є потужним індуктором ізоферменту CYP3A4 та інших ферментних печінкових систем першої та другої фази метаболізму лікарських засобів, і при одночасному застосуванні з препаратами, що метаболізуються ізоферментом CYP3A4, може викликати індукцію метаболізму та зниження концентрації їх у плазмі крові (див. розділ "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

Пацієнток дітородного віку слід попередити, що одночасне застосування карбамазепіну з гормональними контрацептивами може негативно впливати на ефективність останніх. При використанні препарату Мезакар® SR слід розглянути можливість застосування альтернативних негормональних методів контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

#### *Падіння.*

Лікування карбамазепіном може бути пов'язане із розвитком атаксії, запаморочення, сонливості, артеріальної гіпотензії, сплутаності свідомості або в'ялості (див. «Побічні реакції»), що може призвести до падіння і, відповідно, до переломів або інших травм. Для пацієнтів із захворюваннями, станами або при прийомі лікарських засобів, що посилюють ці стани, слід регулярно проводити повну оцінку ризиків розвитку падінь при довготривалому лікуванні карбамазепіном.

#### *Застосування у дітей.*

Безпека та ефективність застосування карбамазепіну для лікування біполярного розладу та болю при невралгії трійчастого нерва не були встановлені у пацієнтів дитячого віку.

Були встановлені безпека та ефективність застосування карбамазепіну 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»).

#### *Допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто, практично вільний від натрію.

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

#### Вагітність

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

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

Слід 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 з кількома ПЛЗ 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 плоду (spina bifida), 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 ПЛЗ.

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 монотерапію та найнижчу ефективну дозу карбамазепіну та рекомендується контролювати рівні в плазмі крові. Концентрацію в плазмі можна підтримувати в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 до 12 мкг/мл за умови підтримки контролю над судомами.

Повідомлялося, що деякі ПЛЗ, такі як карбамазепін, знижують рівень фолатів у сироватці крові. Цей дефіцит може сприяти підвищенню 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 давати 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 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> матерям протягом останніх тижнів вагітності та новонародженим дітям.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, що пов'язують із прийомом карбамазепіну та інших протисудомних препаратів.

Повідомлялося про декілька випадків блювання, діареї та/або зменшення апетиту у новонароджених у зв'язку із прийомом карбамазепіну матір'ю.

Ці реакції можуть свідчити про неонатальний синдром відміни.

*Годування груддю.* Хоча карбамазепін проникає у грудне молоко в концентраціях 25-60 % від рівня у плазмі крові, вважається, що це не становить значної небезпеки для дитини, яка, ймовірно, отримає щонайбільше 10% відповідної терапевтичної дози карбамазепіну для дитини її віку з епілепсією. Як і у випадку з усіма іншими лікарськими засобами, переваги грудного вигодовування слід ретельно зважити з віддаленою ймовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти.

Матері, які приймають карбамазепін, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

У дітей, які отримували карбамазепін антенатально або з грудним молоком, описані випадки холестатичного гепатиту, у зв'язку з чим слід проводити спостереження за такими дітьми з метою діагностики побічних ефектів з боку гепатобіліарної системи.

*Фертильність.*

Дуже рідко повідомляли про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або порушення сперматогенезу. (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін, до швидкої реакції (особливо на початку

терапії або у період підбору дози) може знижуватись як внаслідок судом, спричинених захворюванням, так і внаслідок побічних ефектів пов'язаних із застосуванням препарату Мезакар® SR таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія, порушення акомодатції та порушення зору. Тому пацієнтам слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Мезакар® SR призначається перорально; зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на два -чотири прийоми

Загальна добова доза лікарського засобу Мезакар® SR, як правило, така ж сама, як і доза карабамазепіну у таблетках із негайним вивільненням.

У деяких пацієнтів при переході з інших пероральних лікарських форм карабамазепіну на таблетки Мезакар® SR з пролонгованим вивільненням може знадобитися збільшення загальної добової дози.

Остаточне коригування дози завжди має залежати від клінічної відповіді в окремого пацієнта.

Приймати препарат можна під час їди, після їди або у проміжках між прийомами їжі, запиваючи склянкою води. Таблетки лікарського засобу Мезакар® SR не слід розжовувати.

Завдяки повільному та контрольованому вивільненню активної речовини з таблеток пролонгованої дії, їх, зазвичай, потрібно приймати двічі на день.

Перед початком лікування пацієнтам, які належать до китайської етнічної групи Хан, або пацієнтам тайського походження необхідно у разі можливості, пройти обстеження на наявність HLA-B\*1502, оскільки цей алель може спровокувати розвиток важкого карабамазепін-асоційованого синдрому Стівенса-Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Епілепсія**

Лікування розпочинати із застосування низької добової дози, яку у подальшому слід повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту. Дозу карабамазепіну необхідно коригувати, враховуючи індивідуальні потреби пацієнта для досягнення адекватного контролю над судомами.

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

При лікуванні епілепсії доза карабамазепіну зазвичай має бути такою, щоб концентрація препарату у плазмі крові становила 4-12 мкг/мл (від 17 до 50 мкмоль/л) (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадках, коли це можливо, Мезакар® SR слід призначати у вигляді монотерапії, але у випадку застосування з іншими лікарськими засобами рекомендується режим такого ж поступового підвищення дози препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## *Дорослі*

Лікарський засіб Мезакар® SR слід приймати у декілька прийомів.

Рекомендована початкова доза – по 100-200 мг 1-2 рази на добу, потім поступово повільно збільшувати дозу до досягнення оптимального ефекту; зазвичай добова доза становить 800-1200 мг, розподілена на 2 прийоми. Деяким пацієнтам може бути знадобитися доза Мезакар® SR, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг/добу.

## *Пацієнти літнього віку.*

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози Мезакар® SR слід підбирати з обережністю

## *Діти та підлітки*

Зазвичай лікування слід проводити дозою 10-20 мг/кг маси тіла на добу (за кілька прийомів)

Діти віком до 1 року – 100-200 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

Діти віком від 1 до 5 років – 200-400 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

Діти віком від 5 до 10 років – 400-600 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

Діти віком від 10 до 15 років – 600-1000 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

Дітям віком від 15 років дозування як у дорослих (від 800 до 1200 мг на добу, розподілених на 2 прийоми).

## Максимальні рекомендовані дози:

До 6 років: 35 мг/кг/добу

6-15 років: 1000 мг/добу

> 15 років: 1200 мг/добу.

Мезакар® SR не рекомендований для дітей віком до 5 років.

## *Невралгія трійчастого нерва та інші форми деаферентаційного болю.*

Індивідуальні потреби в дозуванні можуть значно відрізнятися залежно від віку та маси тіла пацієнта. Рекомендується, щоб початкова доза була невеликою, але для деяких пацієнтів може знадобитися висока доза на початок лікування. Звичайна доза становить 200 мг 3-4 рази на добу, але дозу можна поступово збільшувати до досягнення задовільного клінічного ефекту, що в деяких випадках вимагає 1600 мг/добу.

Початкову дозу лікарського засобу Мезакар® SR 200-400 мг/добу слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 200 мг 3-4 рази на добу).

Потім дозу слід поступово знижувати до мінімальної підтримуючої. Максимальна рекомендована доза – 1200 мг/добу. Після зникнення болю слід поступово припинити терапію до тих пір, поки не станеться новий напад.



### *Симптоми алкогольної абстиненції.*

Дозу потрібно підбирати індивідуально для кожного пацієнта. Зазвичай доза становить від 600 мг до 800 мг/добу, але у пацієнтів з делірієм може знадобитися доза від 1200 до 1600 мг/доба з подальшим зниженням.

*Лікування манії та профілактика біполярних афективних розладів.* Початкова доза становить від 100 мг до 200 мг/добу, розподілених на декілька прийомів, поступово збільшуючи до тих пір, поки симптоми не будуть контрольовані або не буде досягнуто загальної дози 1600 мг. Зазвичай, діапазон доз становить від 400 до 1600 мг/добу, розподілених на декілька прийомів.

### *Пацієнти із порушення функції нирок/печінки.*

Немає даних щодо фармакокінетики карбамазепіну у пацієнтів з порушенням функції нирок/печінки.

### **Діти.**

Таблетки Мезакар®SR можна приймати дітям віком від 5 років.

### **Передозування.**

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

*Центральна нервова система:* пригнічення функцій центральної нервової системи (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, зміни артеріального тиску (артеріальна гіпотензія, іноді – артеріальна гіпертензія), серцеві аритмії, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; синкопе, зв'язане з зупинкою серця.

*Шлунково-кишковий тракт:* блювання, затримка їжі у шлунку, зниження перистальтики кишечника.

*Кістково-м'язова система:* повідомляли 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 лабораторних показників:* гіпонатріємія, можливий метаболічний ацидоз, гіперглікемія, підвищення м'язової фракції креатинінфосфокінази.

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

Здійснювати евакуацію вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання.

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

*Особливі рекомендації.*

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Гемодіаліз є ефективним методом лікування при передозуванні карбамазепіном.

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

## **Побічні реакції.**

*Резюме профілю безпеки.*

На початку лікування карбамазепіном 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 центральної нервової системи (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції.

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

Були повідомлення про зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенію, остеопороз та переломи у пацієнтів, які отримували тривалу терапію карбамазепіном. Механізм, за допомогою якого карбамазепін впливає на метаболізм кісток, не встановлено.

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже часто – лейкопенія; часто – тромбоцитопенія, еозинofilія; рідко – лімфоаденопатія, лейкоцитоз; дуже рідко – агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, ретикулоцитоз, гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:* рідко – мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу (по типу

сироваткової хвороби) з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що зустрічаються у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки). У разі виникнення таких реакцій гіперчутливості лікування необхідно негайно припинити. дуже рідко – анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія.

*З боку ендокринної системи:* часто – набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами; дуже рідко – галакторея, гінекомастія.

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

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

*З боку нервової системи:* дуже часто – атаксія, запаморочення, сонливість; часто – диплопія, головний біль; нечасто – аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм; рідко – дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невropатія, парестезії, парез; дуже рідко – злоякісний нейролептичний синдром (NMS), асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія.

*З боку органів зору:* часто – порушення акомодациї (наприклад затуманення зору); дуже рідко – помутніння кришталіка, кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та рівноваги:* дуже рідко – розлади слуху, наприклад шум у вухах, гіперакузія, гіпокузія, порушення сприйняття висоти звуку.

*З боку серця:* рідко – порушення внутрішньосерцевої провідності;; дуже рідко – аритмія, атривентрикулярна блокада із синкопе, брадикардія, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби

*З боку судин:* рідко – артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія; дуже рідко – циркуляторний колапс, емболія, (наприклад емболія судин легень), тромбофлебіт.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – нудота, блювання; часто – сухість у роті; нечасто – діарея або запор; рідко – абдомінальний біль; дуже рідко – глосит, стоматит, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця; дуже рідко – печінкова недостатність, гранулематозний гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* дуже часто – кропив'янка, іноді у тяжкій формі, алергічний дерматит; нечасто – ексфолюативний дерматит; рідко – системний червоний вовчак, свербіж; дуже рідко – тяжкі шкірні реакції, наприклад синдром Стівенса-Джонсона (у деяких країнах Азії також повідомлялося про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»), реакції фоточутливості, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм.

*З боку опорно-рухового апарату, сполучної та кісткової тканини:* рідко – м'язова слабкість, дуже рідко – порушення кісткового метаболізму (зниження кальцію та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомалачії або остеопорозу), артралгія, міалгія, спазми м'язів.

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

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

*Загальні порушення:* дуже часто – загальна слабкість.

*Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень:* дуже часто – підвищення рівня гама-глутамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів), яке зазвичай не має клінічної значимості, часто – збільшення рівня лужної фосфатази в крові, нечасто – збільшення рівня трансаміназ, дуже рідко – підвищення внутрішньоочного тиску, збільшення рівня холестерину у крові, збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів, збільшення рівнів тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (вільного тироксину ( $FT_4$ ), тироксину ( $T_4$ ), трийодтироніну ( $T_3$ )) і підвищення рівня тиреостимулювального гормону (TSH), що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; збільшення рівня пролактину в крові.

*Травми, отруєння та ускладнення процедур:* невідомо – падіння (пов'язане із виникненням атаксії, запаморочення, сонливості, гіпотензії, сплутаності свідомості, седативного ефекту на фоні лікування карбамазепіном) (див. розділ «Особливості застосування»)

Додаткові побічні реакції на основі спонтанних повідомлень (частота невідома).

Інформацію про нижчезазначені побічні реакції було отримано у постреєстраційному періоді із спонтанних повідомлень та публікацій. Оскільки повідомлення спонтанні, неможливо встановити точну кількість пацієнтів та достовірно оцінити частоту виникнення побічних реакцій, тому їх частоту класифікують як «невідомо».

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

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

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

*З боку метаболізму:* гіпрамонемія.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту: коліт.*

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

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

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

*З'являється все більше доказів щодо зв'язку між генетичними маркерами та появою шкірних побічних реакцій, таких як ССД/ТЕН, DRESS, AGEP та макулопапульозний висип.*

*Повідомлялося, що у пацієнтів європейського походження та японців ці реакції пов'язані із застосуванням карбаземепіну та наявністю алеля HLA-A\*3101. Було показано, що інший маркер, HLA-B\*1502, тісно пов'язаний із ССД/ТЕН серед осіб ханьського, тайського та деяких інших представників азіатської популяції (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).*

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

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

***Термін придатності.***

*3 роки.*

***Умови зберігання.***

*Зберігати при температурі не вище 25 °С.*

*Зберігати в недоступному для дітей місці.*

***Упаковка.***

*По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у картонній упаковці.*

***Категорія відпуску.***

*За рецептом.*

**Виробник.**

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

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

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.