ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФІНЛЕПСИН®

(FINLEPSIN®)

Склад:

діюча речовина: карбамазепін;

1 таблетка містить карбамазепіну 200 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки білого кольору з двосторонньою фаскою та глибокою розподільчою рискою з одного боку, випуклі з другого боку, з гладенькою поверхнею, цільними краями та однаковим зовнішнім виглядом.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду. Карбамазепін. Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як *протисудомний засіб:* спектр активності препарату Фінлепсин® охоплює парціальні напади (прості і комплексні) із вторинною генералізацією та без неї, генералізовані тоніко-клонічні судомні напади, а також комбінації вказаних типів нападів.

Механізм дії карбамазепіну – активної речовини препарату – з’ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових клітин, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Цілком можливо, що головним механізмом дії препарату може бути запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів, яка залежить від тривалості застосування та вольтажу. Тоді як зниження вивільнення глутамату і стабілізація мембран нейронів може пояснити протисудомну дію препарату, антиманіакальний ефект карбамазепіну може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

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

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

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

Фармакокінетика.

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

Рівноважна концентрація досягається через 2-8 днів. Не існує тісної кореляції між дозою карбамазепіну і концентрацією стабільної рівноваги у плазмі крові.

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

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

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

48-53 % фармакологічно активного метаболіту карбамазепін-10,11-епоксиду зв'язується з білками плазми крові. Концентрація карбамазепіну у спинномозковій рідині становить 33 % від концентрації у плазмі крові.

Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр, у материнське молоко.

Після прийому одноразової дози карбамазепін виводиться з плазми крові з періодом напіввиведення 36 годин. При тривалому лікуванні період напіввиведення знижується на 50 %

у зв’язку з індукцією мікросомальних ферментів печінки.

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

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.

Діти. Дітям з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну для підтримання терапевтичних концентрацій препарату може бути потрібним застосування більш високих доз карбамазепіну (із розрахунку на кілограм маси тіла) порівняно з дорослими.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

· Епілепсія:

– складні або прості парціальні судомні напади (із втратою або без втрати свідомості) з вторинною генералізацією або без неї;

– генералізовані тоніко-клонічні судомні напади;

– змішані форми судомних нападів.

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

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

· Синдром алкогольної абстиненції.

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

· Ідіопатична невралгія язикоглоткового нерва.

Протипоказання.

Фінлепсин® не слід призначати:

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

· при атріовентрикулярній блокаді;

· пацієнтам із пригніченням кісткового мозку в анамнезі;

· пацієнтам із печінковою порфірією (наприклад, гострою інтермітуючою порфірією, змішаною порфірією, пізньою порфірією шкіри) в анамнезі;

· у комбінації з інгібіторами моноамінооксидази (МАО) та упродовж 14 днів після припинення їх прийому;

· у поєднанні з вориконазолом, оскільки лікування може бути неефективним.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цитохром Р450 3А4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 може спричиняти підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

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

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну. Одночасне застосування інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрації карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну у плазмі крові

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

Анальгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

тразодон.

Протиепілептичні засоби: стирипентол, вігабатрин.

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

Антигістамінні препарати: терфенадин, лоратадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: верапаміл, дилтіазем.

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

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

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

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

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові

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

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: доксорубіцин, цисплатин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

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

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

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

Вплив карбамазепіну на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів

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

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

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

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

Протиблювальні: аперпітант.

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

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсиролімус.

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

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

Анксіолітики: мідазолам, алпразолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви. У пацієнток, які застосовують гормональні контрацептиви, може зменшитись ефективність контрацепції і раптово розпочатися міжменструальна кровотеча. Тому слід розглянути можливість застосування альтернативних методів контрацепції.

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

Кортикостероїди: преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

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

Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду

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

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

Одночасне застосування карбамазепіну і препаратів літію або метоклопраміду, а також карбамазепіну і нейролептиків (галоперидол, тіоридазин) може призвести до посилення побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові).

Комбіноване застосування препарату Фінлепсин® із більшістю діуретиків (гідрохлоротіазид, фуросемід) може спричинити симптоматичну гіпонатріємію.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м’язових релаксантів (наприклад, панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення дози цих препаратів, а пацієнти потребують ретельного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром’язової блокади.

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

Одночасне застосування карбамазепіну з пероральними антикоагулянтами прямої дії (ривароксабаном, дабігатраном, апіксабаном, едоксабаном) може призвести до зниження концентрації пероральних антикоагулянтів прямої дії в плазмі крові, і, таким чином, до підвищення ризику тромбозу. Отже, якщо сумісне застосування є необхідним, потрібен ретельний контроль стану пацієнта щодо появи ознак та симптомів тромбозу.

Інші взаємодії

Нейротоксичний вплив може посилитися у випадку одночасного застосування карбамазепіну і солей літію. Необхідно проводити ретельний моніторинг концентрації обох препаратів.

Пацієнтам не слід застосовувати нейролептики протягом 8 тижнів перед початком лікування карбамазепіном, як і безпосередньо під час лікування карбамазепіном.

Особливу увагу слід звернути на такі симптоми нейротоксичності: нестабільна хода, атаксія, горизонтальний ністагм, надмірні рефлекси, м'язовий спазм.

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

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

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

Фінлепсин® не слід застосовувати у поєднанні з нефазодоном (антидепресант), оскільки він може спричинити істотне зниження концентрації нефазодону у плазмі крові та повну втрату його ефективності. При одночасному прийомі нефазодону та препарату Фінлепсин® збільшується концентрація карбамазепіну у плазмі крові і зменшується концентрація його активного метаболіту, карбамазепіну-10,11-епоксиду.

При одночасному прийомі карбамазепіну з протиаритмічними препаратами, циклічними антидепресантами або еритроміцином підвищується ризик виникнення порушень провідності серцевого м'яза.

Протипоказана взаємодія

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

Вплив на серологічні дослідження

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

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

Особливості застосування.

Карбамазепін слід призначати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного моніторингу пацієнтів із порушеннями

функції серця, печінки або нирок, із порушенням натрієвого обміну, міотонічною дистрофією, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, або пацієнтів із перерваними курсами терапії карбамазепіном.

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

Карбамазепін проявляє легку антихолінергічну активність, тому пацієнтів із підвищеним внутрішньоочним тиском слід попередити та проконсультувати щодо можливих факторів ризику.

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

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

Гематологічні ефекти. Із застосуванням препарату пов’язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії, однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при прийомі карбамазепіну.

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

Морфологічний склад крові слід перевірити перед початком лікування, потім перевіряти протягом місяця із тижневими проміжками і пізніше 1 раз на місяць. Після 6 місяців лікування достатньо проводити 2–4 аналізи на рік. Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно зменшується під час терапії, стан пацієнта підлягає пильному моніторингу, також слід здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування карбамазепіном необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування карбамазепіну слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів у зв’язку з прийомом карбамазепіну. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну). Слід припинити лікування в тому випадку, якщо виникла лейкопенія (переважно нейтропенія), тромбоцитопенія, у тому числі така, що супроводжується симптомами алергії, підвищеною температурою тіла, болем у горлі, синцями на шкірі або крововиливами.

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

Проведення аналізу крові через короткі проміжки часу (щотижня) вимагається у випадку виникнення: підвищеної температури тіла, інфекції, висипів на шкірі, втоми, болю у горлі, виразок у ротовій порожнині, синців, збільшення активності амінотрансфераз, зниження кількості лейкоцитів ˂ 3000/мм^3 або гранулоцитів ˂ 1500/мм^3, зниження кількості тромбоцитів ˂ 125000/мм^3, зниження кількості ретикулоцитів ˂ 0,3 % = 20000/мм^3, збільшення концентрації заліза у плазмі крові ˃ 150 мкг%.

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

Серйозні дерматологічні реакції. Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або синдром Лаєлла та синдром
Стівенса — Джонсона (ССД), при застосуванні карбамазепіну виникають дуже рідко. Пацієнти із 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. За оцінками, ці дерматологічні реакції виникають у 1–6 з 10000 нових пацієнтів у країнах з населенням переважно європеоїдної раси. Однак у пацієнтів деяких країн Азії ризик може підвищуватись приблизно у 10 разів. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції, наприклад ССД, синдром Лаєлла / ТЕН (таких як висипи на шкірі, що прогресують та супроводжуються виникненням пухирців або змінами слизової оболонки), застосування карбамазепіну слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію. Пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми, які дозволяють припустити виникнення реакції гіперчутливості, та ретельно спостерігати за ними для виявлення шкірних реакцій.

Найкращі результати лікування ССД і ТЕН досягаються завдяки ранньому виявленню і негайному припиненню застосування усіх лікарських засобів, які можуть служити їх причиною. Рання відміна пов’язана із кращими прогнозами.

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

Фармакогеноміка

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

Зв’язок із (HLA)-B*1502

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

народів, серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення.

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування карбамазепіном слід проводити тестування на наявність
алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на наявність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то лікування карбамазепіном розпочинати не слід, окрім тих 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 виникати.

Дотепер через відсутність даних точно невідомо, чи для всіх осіб південно-східного азійського походження існують ризики.

Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов’язані з виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов’язані з виникненням ССД/ТЕН, у пацієнтів, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів, серед національностей яких зафіксовано низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг у осіб, які вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями незалежно від наявності у генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

У пацієнтів європеоїдної раси зв’язок між алелем (HLA)-B*1502 та виникненням ССД відсутній.

Зв’язок із (HLA)-A*3101

Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозні висипи з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), макулопапульозні висипи у осіб європейського походження та японців.

Частота наявності алеля HLA-A*3101 істотно відрізняється в окремих етнічних групах. Серед європейців вона становить 2-5 %, а серед японців ≈10 %.

При наявності алеля HLA-A*3101 може підвищуватися ризик виникнення шкірних реакцій (переважно легкого ступеня) від 5 % загалом серед всіх груп пацієнтів до 26 % в осіб європейського походження, тоді як відсутність цього алеля може зменшити ризик, про який йдеться вище, з 5 % до 3,8 %.

Недостатньо даних, що підтверджують рекомендацію щодо скринінгу HLA-A*3101 перед початком лікування карбамазепіном.

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

Обмеження генетичного скринінгу

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

вивчалися.

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

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

Протягом лікування карбамазепіном пацієнти повинні уникати перебування на сонці з огляду на фоточутливість.

Гіперчутливість. Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції гіперчутливості уповільненого типу з гарячкою, висипом, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (включаючи руйнування та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), які можуть проявлятися у різних комбінаціях.

Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

Пацієнти з реакціями гіперчутливості на карбамазепін повинні бути проінформовані про те, що приблизно 25-30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін.

Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування карбамазепіну слід негайно припинити.

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

Напади. Карбамазепін слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У разі провокування нападів застосування карбамазепіну слід негайно припинити. Підвищення частоти нападів можливе під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

Функція печінки. Упродовж терапії препаратом необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому рівні та періодичні оцінки цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При загостренні порушень функції печінки або пацієнтам з активною фазою захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату.

Деякі показники лабораторних аналізів, за допомогою яких оцінюють функціональний стан печінки, у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ). Це, імовірно, відбувається через індукцію печінкових ферментів. Індукція ферментів може також призводити до помірного підвищення рівня лужної фосфатази. Таке підвищення функціональної активності печінкового метаболізму не є показанням для відміни карбамазепіну.

Тяжкі реакції з боку печінки через застосування карбамазепіну трапляються дуже рідко. У разі виникнення ознак і симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування карбамазепіном призупинити до отримання результатів обстеження.

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

Гіпонатріємія. Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок, які пов’язані 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 один місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується насамперед пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежувати кількість вживання води.

Гіпотиреоїдизм. Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв’язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів із гіпотиреоїдизмом.

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

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

Застереження: якщо карбамазепін застосовувати для запобігання судомним нападам при алкогольному абстинентному синдромі, препарат завжди слід застосовувати в умовах стаціонару.

Слід взяти до уваги, що побічні реакції карбамазепіну можуть бути подібними до симптомів відмови від алкоголю. Потрібно пам’ятати про це протягом лікування препаратом Фінлепсин® пацієнтів з алкогольним абстинентним синдромом.

Суїцидальні думки та поведінка. Було зареєстровано декілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Мета-аналіз даних, отриманих у процесі плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну.

Тому пацієнтів необхідно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо

потрібно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які доглядають за пацієнтами) слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

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

Жінки репродуктивного віку. Карбамазепін при застосуванні вагітними жінками може завдати шкоди плоду. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризик серйозних вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку.

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

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

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

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

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

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

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

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

діазепам внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

Падіння. Лікування карбамазепіном може бути пов’язане із розвитком атаксії, запаморочення, сонливості, артеріальної гіпотензії, сплутаності свідомості або в’ялості, що може призвести до падіння і, як наслідок, переломів чи інших травм. При наявності у пацієнта захворювань, станів, що спричиняють вищевказані порушення, або при застосуванні лікарських засобів, що посилюють ці стани, слід регулярно проводити повну оцінку ризиків розвитку падінь при довготривалому лікуванні карбамазепіном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

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

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

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

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

Ризики, пов’язані з карбамазепіном

Карбамазепін проникає крізь плаценту людини. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризик вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку. Вплив карбамазепіну під час вагітності у людини пов’язаний із частотою серйозних вад розвитку в 2-3 рази вище, ніж у загальній популяції, частота в якій становить 2-3%. У дітей жінок, які

застосовували карбамазепін під час вагітності, повідомлялося про такі вади розвитку, як дефекти нервової трубки (spina bifida), черепно-лицьові дефекти, такі як розщілина губи/піднебіння, серцево-судинні вади розвитку, гіпоспадія, гіпоплазія пальців та інші аномалії, що стосувалися різних систем організму. Рекомендується спеціалізоване антенатальне спостереження при цих вадах розвитку. Повідомлялося про порушення розвитку нервової системи серед дітей, народжених жінками з епілепсією, які застосовували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими ПЕЛЗ під час вагітності. Дослідження, пов'язані з ризиком порушень розвитку нервової системи у дітей, які під час вагітності піддавалися впливу карбамазепіну, є суперечливими, й не можна виключити ризик.

Карбамазепін не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли можлива користь переважає ризики після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування. Жінка повинна бути повністю інформована та розуміти ризики застосування карбамазепіну під час вагітності.

Дані свідчать про те, що ризик вроджених вад розвитку при застосуванні карбамазепіну може залежати від дози. Якщо, виходячи з ретельної оцінки ризиків і користі, альтернативний варіант лікування є неприйнятним, і лікування карбамазепіном продовжується, слід застосовувати монотерапію та найнижчу ефективну дозу карбамазепіну та рекомендується контролювати рівень лікарського засобу в плазмі. Концентрація в плазмі може підтримуватися в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 до 12 мкг/мл за умови дотримання контролю над судомними нападами.

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

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

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

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

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

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

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін (навіть у випадку застосування згідно з рекомендаціями), до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози, при застосуванні лікарського засобу у високих дозах та/або при застосуванні комбінації з іншими препаратами, що діють на центральну нервову систему (ЦНС)) може бути порушена внаслідок виникнення побічних реакцій з боку ЦНС (запаморочення, сонливість, втомлюваність). Тому при керуванні автомобілем або іншими механізмами та роботі, що потребує положення тіла без опори, пацієнту слід бути обережним. Слід пам'ятати про те, що вживання алкоголю ще більше послаблює увагу і подовжує час реакції.

Спосіб застосування та дози.

Фінлепсин® слід призначати перорально. Зазвичай добову дозу препарату розподіляють на 2-3 прийоми. Приймати препарат можна під час їди, після їди або у проміжках між прийомами їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини (наприклад, склянкою води). Таблетку Фінлепсину® можна розділити навпіл. Для пацієнтів з тяжкими захворюваннями серцево-судинної системи, захворюваннями печінки або нирковою недостатністю та для осіб літнього віку може бути достатньо нижчої дози. У більшості випадків ефект хороший, якщо добову дозу розділити на 4-5 прийомів. Перед початком лікування пацієнти, які належать до китайської етнічної групи Хан, або пацієнти тайського походження повинні, у разі можливості, пройти обстеження на наявність HLA-B*1502, оскільки цей алель може спровокувати розвиток тяжкого карбамазепінасоційованого синдрому Стівенса —Джонсона.

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

Епілепсія

Лікування розпочинати із застосування низької добової дози, яку в подальшому слід повільно підвищувати (корегувати, враховуючи потреби кожного конкретного пацієнта) до досягнення оптимального ефекту.

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

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

Особливо у випадку комбінованої терапії терапевтичні дози слід розрахувати на основі визначення рівня карбамазепіну у плазмі крові та ефективності. Терапевтичні рівні карбамазепіну знаходяться у діапазоні 4-12 мкг/мл.

Дорослі та діти віком від 15 років

Рекомендована початкова доза – по 100-200 мг 1-2 рази на добу, потім поступово збільшувати

дозу до досягнення оптимального ефекту, зазвичай добова доза становить 800-1200 мг. Деяким пацієнтам може знадобитися доза Фінлепсину®, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу. Добова доза зазвичай не перевищує 1600 мг, оскільки зростає ризик побічних реакцій.

Пацієнти літнього віку

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

Діти віком від 6 років

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

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

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

Діти віком від 11 до 15 років – 600-1000 мг на добу (за 3-5 прийомів).

Гострі маніакальні стани і підтримуюче лікування афективних (біполярних) розладів

Діапазон доз становить від 400 до 1600 мг на добу. Загалом терапію слід проводити у дозі 400-600 мг на добу за 2-3 прийоми.

При лікуванні гострих маніакальних станів дозу Фінлепсину® слід підвищувати досить швидко. У разі підтримуючої терапії біполярних розладів з метою забезпечення оптимальної переносимості рекомендується поступове збільшення малими дозами.

Алкогольний абстинентний синдром

Середня доза становить 200 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад, до дози 400 мг 3 рази на добу). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинати комбінацією Фінлепсину® із седативно-снодійними препаратами (наприклад, із клометіазолом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозувань. Після завершення гострої фази лікування Фінлепсином® можна продовжувати у вигляді монотерапії.

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

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

Діти.

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

Передозування.

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

Симптоми передозування карбамазепіну спостерігали лише після прийому препарату у дуже високих дозах (від 4 до 10 г). Концентрація лікарського засобу у плазмі крові завжди виявлялася ˃ 20 мкг/мл.

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

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

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

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпотензія, іноді – артеріальна гіпертензія, ціаноз, порушення ритму і провідності з розширенням комплексу QRS; атріовентрикулярна блокада; зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості.

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

З боку кістково-м'язової системи: зафіксовано окремі випадки рабдоміолізу, пов'язаного з токсичним впливом карбамазепіну.

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

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

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

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

корекцію електролітних розладів.

Особливі рекомендації. При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення допаміну або добутаміну; при розвитку порушень ритму серця лікування слід підбирати індивідуально; при розвитку судом − введення бензодіазепінів (наприклад, діазепаму) або інших протисудомних засобів, наприклад фенобарбіталу (з обережністю через підвищений ризик розвитку пригнічення дихання) або паральдегіду; при розвитку гіпонатріємії (водної інтоксикації) − обмеження введення рідини, повільна обережна внутрішньовенна інфузія 0,9 % розчину натрію хлориду. Ці заходи можуть бути корисними для запобігання набряку мозку. Згідно з наведеними в літературі даними, не рекомендується прийом барбітуратів з огляду на те, що вони чинять пригнічувальний вплив на дихальну систему, особливо у дітей.

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

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

Побічні реакції.

Залежно від дози і в основному на початку лікування можуть виникати певні побічні реакції. Загалом вони зникають самостійно за кілька днів або після тимчасового зменшення дози. Побічні реакції, що спостерігалися, частіше виникали при комбінованому лікуванні, ніж при монотерапії.

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

Розвиток небажаних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрації активної речовини у плазмі крові. У таких випадках рекомендується проводити моніторинг рівня активної речовини у плазмі крові та розділити добову дозу препарату на дрібніші (наприклад, на 3-4) окремі дози.

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

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

З боку імунної системи: рідко – мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипами, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією та аномальними результатами

печінкових проб та синдромом зникнення жовчних проток (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що виникають у різних комбінаціях; можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад, печінки, легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки); дуже рідко – асептичний менінгіт з міоклонусом та периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогаммаглобулінемія.

З боку ендокринної системи: часто – набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія та зниження осмолярності плазми через ефект карбамазепіну, подібний до дії антидіуретичного гормону (АДГ), що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості та неврологічними розладами; дуже рідко – підвищення рівня пролактину крові з або без клінічних симптомів, таких як галакторея та гінекомастія; аномальні результати тестів функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксинів (FT4, T4, T3) та підвищення тиреотропного гормону, яке зазвичай проходить без клінічних проявів, порушення показників кісткового метаболізму (зменшення рівня кальцію та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомаляції/остеопорозу; підвищення рівня холестерину, включаючи ліпопротеїни високої щільності, холестерин та тригліцериди. Карбамазепін може зменшувати рівень фолієвої кислоти у сироватці крові. Також повідомляли про зниження під впливом карбамазепіну рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові і підвищення рівня гомоцистеїну.

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

З боку психіки: рідко – галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, неспокій, агресивна поведінка, ажитація, сплутаність свідомості; дуже рідко – активація латентного психозу.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість, підвищена втомлюваність; часто – головний біль; нечасто – аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, астериксис, дистонія, тик), ністагм; рідко – орофаціальна дискінезія, утруднене мислення, розлади мовлення (наприклад, дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична нейропатія, парестезія, м’язова слабкість та парез; дуже рідко – порушення смакових відчуттів, дисгевзія, злоякісний нейролептичний синдром. Повідомляли, що карбамазепін посилює симптоми такого захворювання, як розсіяний склероз. Так само, як і у випадку інших протиепілептичних препаратів, карбамазепін може підвищувати частоту епілептичних нападів. Епілептичні напади типу «абсанс» (особлива форма нападу епілепсії, яка бере початок в обох півкулях мозку) можуть посилюватися або провокуватися.

З боку органів зору: часто – диплопія, порушення акомодації (затуманення зору); рідко **–** окуломоторні розлади; дуже рідко – помутніння кришталика, кон’юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

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

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

З боку дихальної системи: дуже рідко – реакції гіперчутливості з боку легенів, що характеризуються гарячкою, задишкою, пневмонітом або пневмонією; фіброз легень. У разі виникнення таких реакцій підвищеної чутливості прийом препарату необхідно припинити.

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

З боку гепатобіліарної системи: дуже часто – підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (внаслідок індукції ферментів печінки), зазвичай не має клінічного значення; часто – підвищення рівня лужної фосфатази; нечасто – підвищення рівня трансаміназ; рідко – гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця; дуже рідко – гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – алергічний дерматит, кропив'янка, іноді у тяжкій формі; нечасто – ексфоліативний дерматит, еритродермія; рідко – системний червоний вовчак, свербіж; дуже рідко – синдром Стівенса — Джонсона (у деяких країнах Азії також повідомляли про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), фоточутливість, мультиформна еритема, вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, алопеція, гірсутизм.

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

З боку опорно-рухового апарату: рідко – м'язова слабкість; дуже рідко – артралгія, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення кісткового метаболізму (зниження рівня кальцію та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомаляції або остеопорозу).

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

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

Загальні порушення: дуже часто – загальна слабкість.

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

Побічні реакції на основі спонтанних повідомлень (частота невідома)

Нижчезазначені побічні реакції спостерігали під час постреєстраційного застосування

карбамазепіну. Оскільки повідомлення про ці реакції спонтанні, неможливо встановити точну кількість пацієнтів та достовірно оцінити частоту виникнення побічних реакції, тому їх частоту класифікують як «невідомо».

Інфекції та інвазії: реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту: коліт.

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

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

З боку опорно-рухового апарату: переломи.

Відхилення результатів лабораторних досліджень: зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 5 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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