

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРБАМАЗЕПІН-ДАРНИЦЯ **(CARBAMAZEPINE-DARNITSA)**

Склад:

діюча речовина: carbamazepine;

1 таблетка містить карбамазепіну 200 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з кремуватим-рожевим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Карбамазепін. Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як *протисудомний засіб* карбамазепін ефективний при фокальних (парціальних) судомних нападах (простих і комплексних), які супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, при генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також комбінації вказаних типів нападів.

Механізм дії карбамазепіну з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, попереджує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Цілком можливо, що головним механізмом дії лікарського засобу є запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів, яка залежить від тривалості застосування та вольтажу.

Зниження вивільнення глутамату і стабілізація мембран нейронів може пояснити протисудомну дію лікарського засобу; антиманіакальний ефект карбамазепіну може бути

зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

У клінічних дослідженнях при застосуванні карбамазепіну як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) була відзначена психотропна дія лікарського засобу, 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 лікарського засобу на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам'ятовування.

Як *нейротропний засіб* карбамазепін ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, карбамазепін 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 таких клінічних проявів синдрому як збудливість, тремор, порушення ходи. У хворих на нецукровий діабет центрального генезу лікарський засіб зменшує діурез і відчуття спраги.

Підтверджено, що карбамазепін як *психотропний засіб* ефективний при афективних порушеннях: 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 прийому карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і дещо повільно. Після разового прийому таблетки максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається через 12 годин. Клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування активної речовини після застосування різних лікарських форм карбамазепіну для прийому внутрішньо не відзначається. Після одноразового прийому 400 мг карбамазепіну середнє значення $C_{\max}$ незміненої активної речовини досягає близько 4,5 мкг/мл.

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

Рівноважні концентрації лікарського засобу у плазмі крові досягаються у межах 1–2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовують одночасно), а також від стану пацієнта, дози лікарського засобу і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві індивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості пацієнтів ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л). Концентрації карбамазепіну-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) досягають майже 30 % порівняно з концентраціями карбамазепіну.

Біодоступність різних препаратів карбамазепіну може відрізнятися, що може призвести до зниження ефекту при застосуванні лікарського засобу або ризику появи епілептичних нападів на тлі прийому лікарського засобу чи появи надмірних побічних ефектів.

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

Концентрація карбамазепіну у грудному молоці становить 25–60 % від його рівня у плазмі крові.

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

Виведення. Після одноразового прийому лікарського засобу внутрішньо період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому 36 годин, а після повторного прийому – у середньому 16–24 години (внаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9–10 годин. Середній період напіввиведення метаболіту 10,11-епоксиду з плазми крові становить приблизно 6 годин після разового перорального прийому лікарського засобу.

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 із сечею у незміненому вигляді 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 лікарського засобу може знадобитися застосування більш високих доз карбамазепіну з розрахунку міліграм 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 молодими людьми).

Пацієнти із порушеннями функції нирок або печінки. Даних про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки на даний час 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.

Карбамазепін 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.

Лікарський засіб не слід призначати:

- при встановленій гіперчутливості до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських засобів (таких як трициклічні антидепресанти), або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- при атріовентрикулярній блокаді;
- пацієнтам із пригніченням кісткового мозку в анамнезі;
- пацієнтам із печінковою порфірією (наприклад, гострою інтермітуючою порфірією, змішаною порфірією, пізньою порфірією шкіри) в анамнезі;
- у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

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 може спричиняти підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, зі свого боку, 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 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 концентрацію інших лікарських засобів у плазмі крові, які переважно метаболізуються CYP3A4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікосомальна епоксидгідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів людської мікосомальної епоксидгідролази може призвести до підвищення концентрації карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

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 необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівень у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

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

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

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

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: 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 підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), слід контролювати рівень карбамазепіну в плазмі та/або відповідним чином коригувати дозування при одночасному застосуванні з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроева кислота, валноктамід та валпромід, бриварацетам.

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

Може бути необхідною корекція дози лікарського засобу при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

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

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн (змінює біодоступність та/або кліренс карбамазепіну і карбамазепіну-10,11-епоксиду; необхідно контролювати концентрацію карбамазепіну у плазмі крові).

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

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

Вплив карбамазепіну на рівень у плазмі крові одночасно призначених лікарських засобів.

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

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

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

Антикоагулянти: пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин, фенпрокоумон, дикумарол та аценокумарол). Одночасне застосування може призвести до зниження концентрації пероральних антикоагулянтів, що веде до ризику тромбозу. Тому, якщо одночасне застосування є необхідним, рекомендується більш ретельний моніторинг ознак і симптомів тромбозу.

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

Протиблювальні: аперпітант.

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроева кислота, зонісамід. Повідомлялося як про підвищення рівня фенітоїну у плазмі крові внаслідок дії карбамазепіну, так і про його зниження та про поодинокі випадки збільшення рівня мефенітоїну у плазмі крові. У виняткових випадках це може спричинити стан сплутаності свідомості і навіть кому.

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус.

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

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

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви (субстрати CYP3A4).

Карбамазепін є сильним індуктором CYP3A4. Карбамазепін може підвищувати метаболізм деяких гормональних контрацептивів (через індукцію CYP3A4), таких як пероральні та підшкірні імплантовані контрацептиви, що призводить до значно нижчих концентрацій гормонів у плазмі крові. Це може спричинити контрацептивну невдачу або проривну кровотечу. Слід розглянути альтернативи пероральним та підшкірним імплантованим контрацептивам, на які суттєво впливає індукція CYP3A4, або розглянути альтернативи карбамазепіну (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад фелодипін, ісрадіпін, дигоксин, 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.

Взаємодія з іншими препаратами: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони (слід розглянути альтернативні методи контрацепції); бупренофін, гестрион, тиболон, тореміфен, міансерин, сертралін.

Комбінації лікарських засобів, 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).

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

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих міорелаксантів (наприклад, панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих лікарських засобів, а пацієнти потребуватимуть ретельного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром'язової блокади.

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

Протипоказана взаємодія.

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

Лікування у поєднанні з вориконазолом може бути неефективним.

Вплив на серологічні дослідження.

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

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

Особливості застосування.

Карбамазепін слід призначати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик та за умов ретельного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші лікарські засоби в анамнезі та 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 прихованого психозу, а у пацієнтів літнього віку – про можливість тривожного збудження та активацію сплутаності свідомості.

Лікарський засіб зазвичай неефективний при абсансах (малих епілептичних нападах) та

міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів можливе у пацієнтів з атипovими абсансами.

Гематологічні ефекти. Із застосуванням лікарського засобу пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії. Однак у зв'язку з тим, що такі стани виникають дуже рідко, важко оцінити значущість ризику. Відомо, що сумарний ризик розвитку агранулоцитозу у загальній популяції, яка не отримувала лікування карбамазепіном, досягав 4,7 випадки на 1 млн населення на рік, а апластичної анемії – 2 випадки на 1 млн населення на рік.

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

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів під час терапії значно знижується, необхідно спостерігати за станом пацієнта та контролювати показники загального аналізу крові. Терапію карбамазепіном необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування лікарського засобу 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).

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 зі серйозними дерматологічними реакціями потребують 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, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад, ССД, синдром Лаєлла/ТЕН), прийом карбамазепіну слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

Фармакогеноміка.

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

Зв'язок із (HLA)-B*1502

Ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД/ТЕН, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелі (HLA)-B*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад, Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де серед населення переважає алель (HLA)-B*1502. Кількість носіїв цієї алелі 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 алелі (HLA)-B*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення.

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком застосування лікарського засобу слід проводити тестування на наявність алелі (HLA)-B*1502. В разі, якщо аналіз пацієнта на наявність алелі (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, лікування препаратом 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 траплятися.

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

Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших лікарських засобів, які можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН, пацієнтам, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не проводять генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алелі (HLA)-B*1502 та у випадках, коли хворі вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від наявності у генах пацієнта алелі (HLA)-B*1502.

У пацієнтів європеїдної раси зв'язок між алеллю (HLA)-B*1502 та виникненням ССД відсутній.

Зв'язок із HLA-A*3101

Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку серйозних дерматологічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозне висипання. Якщо аналіз виявляє наявність алелі HLA-A*3101, то від застосування лікарського засобу слід утриматися.

Обмеження генетичного скринінгу

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

Інші дерматологічні реакції.

Можливий також розвиток скороминущих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при постійному дозуванні, так і після зниження дози. 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 лікарського засобу у разі, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

Наявність у пацієнта алелі HLA-A* 3101 пов'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій на карбамазепін з боку шкіри, таких як синдром підвищеної чутливості 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.

Підвищена чутливість. Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій підвищеної чутливості, включаючи медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції підвищеної чутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (включаючи руйнування та зникнення внутрішньожовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товстий кишечник).

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

Пацієнтів із реакціями підвищеної чутливості на карбамазепін потрібно проінформувати про те, що приблизно 25–30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції підвищеної чутливості на окскарбазепін.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної підвищеної чутливості.

При появі ознак та симптомів, що вказують на підвищену чутливість, застосування лікарського засобу слід негайно припинити.

Напади. Карбамазепін слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин карбамазепін може провокувати напади. У разі провокування нападів застосування лікарського засобу слід негайно припинити.

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

Функція печінки. Упродовж терапії лікарським засобом необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому рівні та періодичну оцінку цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. Пацієнтам при загостренні порушень функції печінки або пацієнтам з активною фазою захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом лікарського засобу.

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 застосування препарату призупинити до отримання результатів обстеження.

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

Гіпонатріємія. Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок, які пов'язані зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів із супутнім застосуванням лікарських засобів, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію в крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в один місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується насамперед пацієнтів літнього віку. У даному випадку слід обмежувати вживання води.

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

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

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

Суїцидальні думки та поведінка. Було зареєстровано кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні лікарські засоби. Метааналіз 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 при застосуванні карбамазепіну. Тому пацієнтів необхідно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо потрібно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які доглядають за пацієнтами) слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

Ендокринні ефекти. Внаслідок індукції ферментів печінки карбамазепін може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогену та/або прогестерону. Це може призвести до зниження ефективності контрацепції, рецидиву симптомів або проривних кровотеч чи кров'яних виділень. Пацієнтки, які приймають карбамазепін і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати лікарський засіб, що містить не менше 50 мкг естрогену, або для таких пацієнток слід розглянути можливість використання альтернативних негормональних методів контрацепції.

Жінки репродуктивного віку. Карбамазепін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою.

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

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

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.

Жінкам репродуктивного віку слід поради негатино звернутися до лікаря, якщо вона завагітніла або думає, що може бути вагітна і приймає карбамазепін.

Моніторинг рівня лікарського засобу 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 лікарського засобу недостовірна, моніторинг його рівня у плазмі крові може бути доцільним у таких випадках: при раптовому підвищенні 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 лікарського засобу.

Зниження дози та відміна лікарського засобу. Раптова відміна лікарського засобу може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відмінити поступово протягом 6 місяців. За необхідності раптової відміни карбамазепіну, пацієнтам з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат слід здійснювати на тлі терапії відповідним лікарським засобом (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить сполуки натрію, тому слід бути обережним при застосуванні його пацієнтам, які застосовують натрійконтрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Загальний ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних лікарських засобів (ПЛЗ).
Усіх жінок репродуктивного віку, які приймають протиепілептичну терапію, і особливо жінок,

які планують вагітність, та вагітних жінок, слід поінформувати щодо потенційного ризику для плода, викликаного і судомами і ПЛЗ.

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.

Ембріофетальна токсичність. Карбамазепін може спричинити шкоду для плода при введенні вагітній жінці (див. розділ «Особливості застосування»). Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. У тварин пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризики розвитку вроджених вад та інших несприятливих наслідків розвитку. Вплив карбамазепіну під час вагітності пов'язаний із частотою серйозних вад розвитку в 2–3 рази вище, ніж у загальній популяції, частота якої становить 2–3 %. Повідомлялося про такі вади розвитку, як дефекти нервової трубки плода черепно-лицьові дефекти, такі як ущелина губи/піднебіння, серцево-судинні вади розвитку, гіпоспадія, гіпоплазія пальців та інші аномалії, що зачіпають різні системи організму плода, у матері, яка застосовувала карбамазепін під час вагітності. Рекомендується спеціалізоване антенатальне спостереження за цими вадами розвитку. Повідомлялося про порушення нервового розвитку серед дітей, народжених жінками з епілепсією, які під час вагітності застосовували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими ПЛЗ. Наявні дані свідчать про те, що порівняно з монотерапією може спостерігатися більша поширеність тератогенних ефектів, пов'язаних із застосуванням протисудомних лікарських засобів у складі комбінованої терапії. Дослідження, пов'язані з ризиком розвитку розладів нервової системи у дітей, які під час вагітності отримували карбамазепін, є суперечливими і ризик не можна виключити.

Згідно з даними досліджень ризик виникнення вад розвитку при застосуванні карбамазепіну може залежати від дози. Якщо на основі ретельної оцінки користь/ризик і альтернативний варіант лікування не підходить, а лікування карбамазепіном продовжується, слід застосовувати монотерапію, найнижчу ефективну дозу карбамазепіну та рекомендується контролювати його рівень 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.

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.

Жінки репродуктивного віку.

Карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли потенційно користь/ризик переважає альтернативні варіанти лікування.

Потрібно проінформувати жінок, які можуть завагітніти, про потенційний підвищений ризик серйозних вроджених вад розвитку при застосуванні карбамазепіну під час вагітності, тому важливо планувати вагітність заздалегідь. Оцінити ризики та користь від застосування лікарського засобу, діючою речовиною якого є карбамазепін, та обговорити їх з пацієнткою,

щоб визначити, чи слід розглянути можливість альтернативного лікування. Перед початком лікування карбамазепіном слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність у жінок репродуктивного віку. Жінки повинні використовувати ефективну контрацепцію під час та після припинення лікування протягом двох тижнів. Через індукцію ферментів карбамазепін може призвести до зниження ефективності гормональних контрацептивів, тому жінкам слід проконсультуватися щодо застосування інших ефективних методів контрацепції. Жінок з репродуктивним потенціалом слід проконсультувати щодо послідовного застосування ефективної негормональної контрацепції або бар'єрних методів під час лікування карбамазепіном (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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.

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.

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.

Спостереження та профілактика. Відомо, що у період вагітності можливий розвиток недостатності фолієвої кислоти. Протиепілептичні лікарські засоби можуть підвищувати рівень недостатності фолієвої кислоти, тому рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та у період вагітності.

Новонароджені. Повідомлялося, що 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, а також рекомендовано давати вітамін K₁ матері протягом останніх тижнів вагітності, а також новонародженим.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, кілька випадків блювання, діареї та/або поганого апетиту у новонароджених, які пов'язують із прийомом препарату та інших протисудомних препаратів.

Період годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25–60 % концентрації у плазмі крові). Переваги грудного вигодування з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матері, які отримують карбамазепін, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля знаходиться під наглядом щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

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

Здатність впливати на швидкість 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 бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості, тому при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами пацієнту слід бути обережним.

Спосіб застосування та дози.

Карбамазепін слід призначати перорально; добову дозу лікарського засобу розподілити на 2–3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини, наприклад склянкою води.

Перед початком лікування пацієнти, які потенційно є носіями HLA-A*3101 алелі за походженням, у разі можливості повинні пройти обстеження на наявність алелі, оскільки у цьому випадку застосування лікарського засобу може спровокувати розвиток тяжких побічних реакцій з боку шкіри.

Епілепсія

Лікування розпочинати із застосування низької добової дози з поступовим підвищенням дози лікарського засобу, яку необхідно відкоригувати з урахуванням потреб кожного пацієнта.

Для підбору оптимальної дози лікарського засобу може виявитися корисним визначення рівня карбамазепіну у плазмі крові. Особливо у випадку комбінованої терапії терапевтичні дози слід розраховувати на основі визначення рівня карбамазепіну у плазмі крові та ефективності.

Дорослі: рекомендована початкова доза лікарського засобу становить по 100–200 мг 1–2 рази на добу. Потім дозу повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту. Часто добова доза становить 800–1200 мг. Деяким пацієнтам може бути потрібна доза лікарського засобу, яка сягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

Пацієнти літнього віку: пацієнтам літнього віку через можливу лікарську взаємодію дозу лікарського засобу слід підбирати зважено.

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

Звичайна доза лікарського засобу становить 10–20 мг/кг маси тіла на добу (у кілька прийомів).

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

Дітям віком від 15 років – дозування як у дорослих.

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

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

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

Синдром алкогольної абстиненції

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

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

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

Діти.

Дітям, з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну, може бути необхідним застосування вищих доз лікарського засобу (з розрахунку на кілограм маси тіла) порівняно з дорослими.

Лікування біполярного розладу та болю при невралгії трійчастого нерва

Безпека та ефективність застосування карбамазепіну пацієнтам дитячого віку не були встановлені.

Лікування епілепсії

Були встановлені безпека та ефективність застосування карбамазепіну пацієнтам дитячого віку для лікування парціальних судомних нападів, генералізованих тоніко-клонічних нападів та змішаних судомних нападів (див. розділи «Показання для застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Таблетки Карбамазепін-Дарниця можна приймати дітям віком від 5 років.

Передозування.

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

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

Дихальна система: пригнічення дихання, набряк легенів.

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

Шлунково-кишковий тракт: блювання, затримка їжі у шлунку, зниження моторики товстої кишки.

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

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

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

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

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

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

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

Необхідно передбачити можливість повторного посилення симптомів передозування на 2-й і 3-

й день після його початку, що зумовлено уповільненим всмоктуванням лікарського засобу.

Побічні реакції.

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

Дозозалежні небажані реакції зазвичай минають протягом кількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози лікарського засобу. Розвиток небажаних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування лікарського засобу 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 лікарського засобу на більш дрібні (наприклад, на 3–4) окремі дози.

Побічні реакції виникали з такою частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$), включаючи окремі випадки, невідомо (частоту неможливо визначити на основі існуючих даних).

З боку органів зору: дуже рідко - порушення акомодатії (наприклад, затуманення зору), помутніння кришталика, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже рідко - розлади слуху, наприклад дзвін у вухах, підвищення або зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти звуку.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко - реакції підвищеної чутливості 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 печінки і жовчовивідних шляхів: дуже часто - підвищення рівня ГГТ (внаслідок індукції ферменту печінки), що зазвичай не має клінічного значення; часто - підвищення рівня лужної фосфатази крові; 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 нирок та сечовидільної системи: дуже рідко - тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад, альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини в крові/азотемія), часте сечовипускання, затримка сечі.

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 - підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами як галакторея, гінекомастія,

порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідроксиколекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомалії/остеопорозу; в окремих випадках – підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцериди.

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

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість, загальмованість; часто – головний біль, диплопія, порушення акомодатії (наприклад, затуманення зору); нечасто – аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, посіпування), ністагм; рідко – орофасціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад, дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невропатія, парестезії, м'язова слабкість та парез; дуже рідко – порушення смакових відчуттів, зловисний нейролептичний синдром, асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія.

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

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

З боку 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 висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних протоків), що зустрічаються 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 і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогаммаглобулінемія.

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

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: рідко – м'язова слабкість, дуже рідко – артралгія, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення кісткового метаболізму (зниження кальцію

та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомалії або остеопорозу).

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

Загальні розлади: дуже часто – загальна слабкість.

Лабораторні показники: дуже часто – підвищення рівня ГГТ (спричинене індукцією печінкових ферментів), яке зазвичай не має клінічної значущості; часто – збільшення рівня лужної фосфатази в крові, нечасто – збільшення рівня трансаміназ; дуже рідко – збільшення внутрішньочесного тиску, збільшення рівня холестерину у крові, збільшення рівня ліпопротеїнів високої щільності, збільшення рівня тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT₄, T₄, T₃) і підвищення рівня тиреотропного гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; збільшення рівня пролактину в крові, гіпогаммаглобулінемія.

Побічні реакції на основі спонтанних повідомлень (частота невідома)

Нижчезазначені побічні реакції були отримані при постреєстраційному застосуванні лікарського засобу зі спонтанних повідомлень та літературних джерел інформації. Оскільки повідомлення спонтанні, неможливо встановити точну кількість пацієнтів та достовірно оцінити частоту виникнення побічних реакцій, тому їх частоту класифікують як «невідомо».

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

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту: коліт.

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

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

З боку опорно-рухового апарату: переломи.

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

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 або по 5 контурних чарункових упаковок в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.