

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## КАРБАМАЗЕПІН-ФС (CARBAMAZEPINE-PS)

### **Склад:**

*діюча речовина:* карбамазепін;

1 таблетка містить 200 мг карбамазепіну;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду.

Код АТХ N03A F01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

У клінічних дослідженнях при застосуванні карбамазепіну як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) була відзначена психотропна дія препарату, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності.

Як нейротропний засіб карбамазепін ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, карбамазепін застосовується для полегшення нейрогенного болю при різних станах. 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.

Підтверджено, що карбамазепін як психотропний засіб 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 майже повністю, хоча і відносно повільно. Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 12 годин.

*Біодоступність* різних лікарських форм карбамазепіну для перорального прийому, як було показано, лежить у межах 85-100 %.

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

У дозах до 300 мг карбамазепіну приблизно 75 % від загальної кількості досягає системного кровотоку протягом 6 годин. Відповідно, максимальна рекомендована добова доза для цієї лікарської форми становить 250 мг чотири рази на добу.

*Концентрації в плазмі крові.* Не відзначається клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування активної речовини після застосування різних лікарських форм препарату для прийому внутрішньо. Після одноразового прийому внутрішньо таблетки препарату, що містить 400 мг карбамазепіну, середнє значення  $C_{max}$  незміненої активної речовини досягає близько 4,5 мкг/мл.

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

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

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

*Метаболізм.* Карбамазепін метаболізується у печінці, переважно епоксидним шляхом, з утворенням кількох метаболітів: 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югати з глюкуроною кислотою. На першому етапі відбувається окиснення до карбамазепін-10,11-епоксиду, переважно через ізофермент цитохрому P450 3A4. Вважається, що людська мікросомальна епоксид-гідролаза відповідає за утворення фармакологічно активного карбамазепіну-10,11-епоксиду, який майже повністю трансформується в похідний 10,11-трансдіол та його глюкуроніди. 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).

Карбамазепін індукує власний метаболізм.

*Виведення.* Після одноразового прийому препарату період напіввиведення незміненого карбамазепіну ( $T_{1/2}$ ) становить у середньому приблизно 36 годин, а після повторного застосування препарату – у середньому 16-24 години (внаслідок аутоіндукції ферментів метаболізму) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал),  $T_{1/2}$  карбамазепіну становить у середньому 9-10 годин.

Середній  $T_{1/2}$  метаболіту 10,11-епоксиду з плазми крові становить приблизно 6 годин після разового перорального прийому епоксиду. Після одноразового прийому внутрішньо 400 мг карбамазепіну 72 % прийнятої дози виводиться із сечею і 28 % – з калом. Приблизно 2 % прийнятої дози виводиться із сечею у вигляді незміненого карбамазепіну, приблизно 1 % – у вигляді фармакологічно активного 10,11-епоксидного метаболіту, приблизно 30 % у вигляді карбамазепін-10,11-трансдіолу та інших неактивних метаболітів.

*Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.*

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

*Пацієнти з 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) із вторинною генералізацією або без неї;
  - генералізовані тоніко-клонічні судомні напади;
  - змішані форми судомних нападів.
- Лікарський засіб Карбамазепін-ФС можна застосовувати як і у вигляді монотерапії, так і в складі комбінованої терапії.
- Лікарський засіб Карбамазепін-ФС зазвичай не ефективний при абсансах (легка форма епілептичного нападу) та міоклонічних нападах (див. розділ «Особливості застосування»).
- 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.***

- Підвищена чутливість до карбамазепіну та окскарбазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських засобів (наприклад, трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату;
- атріовентрикулярна блокада;
- наявність в анамнезі епізодів пригнічення кісткового мозку;
- печінкова порфірія (наприклад, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія 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, який забезпечує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування з карбамазепіном інгібіторів CYP3A4 або інгібіторів епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може спричинити появу побічних реакцій. Відповідно, слід скоригувати дозу карбамазепіну та забезпечити контроль його рівня у плазмі крові.

Сумісне застосування індукторів CYP3A4 може призвести до прискорення метаболізму карбамазепіну і, таким чином, до можливого зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові і зменшення терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові. Відповідно, може бути необхідно скоригувати дозу карбамазепіну.

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

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 необхідне, пацієнти повинні знаходитися під ретельним контролем на предмет появи щодо можливості виникнення ознак та симптомів тромбозу.

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

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призвести до появи побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), тому слід коригувати дозу карбамазепіну і/або контролювати рівень карбамазепіну у плазмі крові при одночасному застосуванні його з нижчезазначеними препаратами.

*Аналгетики, протизапальні препарати:* декстропропексифен, ібупрофен.

*Андрогени:* даназол.

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

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

*Протиепілептичні:* стирипентол, вігабатрин.

*Противірусні засоби:* азоли (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

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

*Антигістамінні препарати:* лоратадин, терфенадин.

*Антипсихотичні препарати:* оланзапін, локсапін, кветіапін.

*Протитуберкульозні препарати:* ізоніазид.

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

*Інгібітори карбоангідрази:* ацетазоламід.

*Серцево-судинні препарати:* дилтіазем, верапаміл.

*Препарати для лікування захворювань ШКТ:* циметидин, омепразол.

*Міорелаксанти:* оксипутинін, дантролен.

*Антиагрегантні препарати:* тиклопідин.

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

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

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові

може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію), дозування карбамазепіну необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо карбамазепін приймати одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроева кислота, валноктамід та вальпроамід, бриварацетам.

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

Може бути необхідною корекція дози карбамазепіну при одночасному застосуванні його з нижчезазначеними препаратами.

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

*Протипухлинні препарати:* цисплатин або доксорубіцин.

*Протитуберкульозні препарати:* рифампіцин.

*Бронходилататори або протиастматичні препарати:* теофілін, амінофілін.

*Дерматологічні препарати:* ізотретиноїн.

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами:* препарати лікарських трав, які містять звіробій (*Hupericum perforatum*).

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

Ізотретиноїн змінює біодоступність і/або кліренс карбамазепіну і карбамазепін-10,11-епоксиду; у цьому випадку потрібне моніторування концентрації карбамазепіну у плазмі крові.

*Вплив препарату Карбамазепін-ФС на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.*

Карбамазепін може знизити концентрацію у плазмі крові або зменшити і навіть повністю нівелювати ефекти деяких препаратів.

Може бути необхідною корекція доз нижченаведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

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

*Антибіотики:* доксициклін, рифабутин.

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

*Антидепресанти:* бупропіон (карбамазепін може знижувати рівень бупропіону в плазмі крові та підвищувати рівень його метаболіту гідроксибупропіону, тим самим зменшуючи клінічну ефективність та безпеку бупропіону), циталопрам, міансерин, нефазодон, сертралін, тразодон,

трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін).

Протипоказано призначення карбамазепіну у комбінації з інгібіторами MAO. Застосування інгібіторів MAO слід припинити мінімум за 2 тижні до введення карбамазепіну (а якщо дозволяє клінічна ситуація – навіть раніше).

*Протиблювальні:* апрепітант.

*Протиепілептичні препарати:* клобазам, клоназепам, етосуксимід, фелбамат, ламотриджин, еслікарбазепін, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота; зонісамід.

На тлі застосування карбамазепіну рівень фенітоїну у плазмі крові може як підвищуватися, так і знижуватися, а рівень мефенітоїну – підвищуватися (в окремих випадках).

Щоб уникнути інтоксикації фенітоїном та виникнення субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендована плазматична концентрація фенітоїну не повинна перевищувати 13 мкг/мл до початку терапії карбамазепіном. Є окремі повідомлення про підвищення концентрації мефенітоїну в плазмі крові на тлі прийому карбамазепіну, що у рідкісних випадках може обумовлювати сплутаність свідомості та навіть кому.

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

*Антигельмінтні препарати:* празиквантел, альбендазол.

*Протипухлинні препарати:* імаїніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус.

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

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

*Анксиолітики:* алпразолам, мідазолам.

*Бронходилататори або протиастматичні препарати:* теофілін.

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

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

*Кортикостероїди:* (наприклад, преднізолон, дексаметазон).

*Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції:* тадалафіл.

*Імунодепресанти:* циклоспорин, еверолімус; такролімус, сіролімус.

*Тиреоїдні препарати:* левотироксин. Припускають, що карбамазепін сприяє виведенню гормонів щитовидної залози та підвищенню потреби у них у пацієнтів з гіпотиреозом. Тому слід перевіряти функцію щитовидної залози у пацієнтів, які отримують замісну терапію, як на

початку, так і в кінці лікування карбамазепіном.

При необхідності дозу гормонів щитовидної залози слід скоригувати. Функція щитовидної залози може змінюватися, зокрема у разі одночасного застосування карбамазепіну та інших протисудомних засобів (наприклад, фенобарбіталу).

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

*Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.*

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

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

Комбіноване застосування карбамазепіну і препаратів літію або метоклопраміду, а також карбамазепіну і нейролептичних засобів (галоперидолу, тіорідазину) може призвести до підвищення частоти небажаних неврологічних реакцій (у разі останньої комбінації – навіть при терапевтичних концентраціях активних речовин у плазмі крові).

Тому необхідно уважно стежити за клінічними симптомами. Карбамазепін застосовувати не раніше ніж через 8 тижнів після закінчення попереднього лікування нейролептиками. Також слід уникати одночасного лікування. За пацієнтами слід ретельно спостерігати, оскільки можливе виникнення таких нейротоксичних симптомів: нестійка хода, атаксія, горизонтальний ністагм, посилені пропріоцептивні м'язові рефлекси, м'язові судоми (фасцикуляції).

Згідно з літературними даними, додавання карбамазепіну до поточної терапії нейролептичними засобами може збільшувати ризик злоякісного нейролептичного синдрому або синдрому Стівенса-Джонсона.

Одночасне застосування карбамазепіну з деякими діуретичними засобами (наприклад, гідрохлоротіазидом, фуросемідом) може призвести до симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може протидіяти ефектам недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад, панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих препаратів, а пацієнти потребують ретельного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром'язової блокади. Карбамазепін, як і інші психотропні засоби, може знижувати переносимість алкоголю. У зв'язку з цим пацієнтам рекомендується відмовитися 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, пацієнти мають знаходитись під ретельним контролем щодо появи симптомів тромбозу.

*Протипоказана взаємодія.*

Оскільки карбамазепін має структурну схожість із трициклічними антидепресантами, його протипоказано застосовувати у комбінації з інгібіторами MAO; перед початком застосування



карбамазепіну інгібітори MAO потрібно відмінити як мінімум за 2 тижні або, якщо дозволяє клінічна ситуація, навіть за більший термін.

#### *Вплив на серологічні дослідження.*

Карбамазепін може дати хибнопозитивний результат ВЕРХ-аналізу для визначення концентрації перфеназину.

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

#### **Особливості застосування.**

##### *Загальні.*

Карбамазепін слід застосовувати тільки за умови забезпечення медичного нагляду і лише після ретельного аналізу співвідношення користь/ризик, а також при забезпеченні уважного і регулярного моніторингу пацієнтів, в анамнезі яких є відомості про захворювання серця, печінки, нирок, порушення метаболізму натрію, побічні гематологічні реакції на інші лікарські засоби або про відміну лікування, яке проводилося раніше 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 тривожне збудження.

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

*Гематологічні ефекти.* Із застосуванням карбамазепіну 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.

Пацієнти повинні бути проінформовані про ранні ознаки токсичності, властиві можливим гематологічним порушенням, а також про симптоми з боку шкірних покривів і печінки та попереджені про необхідність негайно звернутися до лікаря у разі появи таких небажаних реакцій, як пропасниця, біль у горлі, пахова інфекція, висипання, виразки у порожнині рота, безпричинне виникнення синців, геморагій у вигляді петехій або пурпури.

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта підлягає ретельному моніторингу, потрібно 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. Якщо виявлено ознаки значного пригнічення кісткового мозку, карбамазепін потрібно відмінити.

Під час застосування карбамазепіну з різною частотою відзначається скороминуще або стійке зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів. Однак у більшості випадків ці побічні явища минають і зазвичай не є провісниками початку апластичної анемії або агранулоцитозу. Однак перед початком лікування, а також періодично у процесі лікування слід проводити клінічний аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і, можливо, ретикулоцитів, а також визначати рівень заліза у сироватці крові.

#### *Серйозні дерматологічні реакції.*

Серйозні дерматологічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) або синдром Лайєлла, або токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), при застосуванні карбамазепіну виникають дуже рідко. Пацієнти із серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю і мати летальний наслідок. Більшість випадків розвитку синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лайєлла відзначаються протягом перших кількох місяців лікування карбамазепіном. Повідомлялося, що за оцінками, ці дерматологічні реакції виникають у 1-6 із 10000 нових пацієнтів у країнах із населенням переважно європеїдної раси. Однак у деяких азіатських країнах ризик може підвищуватися приблизно у 10 разів. При розвитку ознак і симптомів, які свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла), прийом карбамазепіну слід негайно припинити і 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 з (HLA)-B\*1502.

Ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями синдрому Стівенса-Джонсона або синдромом Лайєлла, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA) алеля (HLA)-B\*1502. Поширеність цього алелю HLA-B\*1502 варіюється від 2 до 12 % у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан та становить приблизно 8 % у Тайланді. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад, Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B\*1502.

Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах та деяких популяціях Малайзії. Поширеність до 2 % та 6 % відповідно була зареєстрована у Кореї та Індії.

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

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

У пацієнтів, які генетично належать до групи ризику, перед початком лікування карбамазепіном слід провести 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, якщо тільки переваги такого лікування не перевищують ризики. При оцінці ризику слід пам'ятати, що алель HLA-B\*1502 також є фактором ризику для інших протиепілептичних препаратів.

Пацієнти, які пройшли обстеження та отримали негативний результат щодо (HLA)-B\*1502, мають низький рівень розвитку синдрому Стівенса-Джонсона, хоча дуже рідко такі реакції можуть ще зустрічатися.

Встановлено, що виявлення пацієнтів із наявністю алеля HLA-B\*1502 та відмова від застосування карбамазепіну у таких пацієнтів етнічної групи Хан знижує частоту випадків, обумовлених карбамазепіном.

На даний час через відсутність даних точно невідомо, чи всі особи південно-східного азійського походження мають такий ризик.

Алель (HLA)-B\*1502 може бути фактором ризику розвитку синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лайелла у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані із виникненням таких синдромів. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані з виникненням синдрому Стівенса-Джонсона або синдромом Лайелла, у пацієнтів, які мають алель (HLA)-B\*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів серед національностей із низьким коефіцієнтом алеля (HLA)-B\*1502, а також у осіб, які вже отримують Карбамазепін-ФС, оскільки ризик виникнення синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лайелла значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності у генах пацієнта алеля (HLA)-B\*1502.

Результати генетичного скринінгу не повинні замінити відповідний клінічний нагляд, оскільки у багатьох носіїв (HLA)-B\*1502 не виникає ССД/ТЕН, у той час як у інших пацієнтів без генетичних факторів ризику ССД/ТЕН може розвинути з інших причин. Ситуація подібна для носіїв алеля (HLA)-A\*3101, які отримують лікування карбамазепіном. У цих пацієнтів не обов'язково виникнуть ССД/ТЕН, DRESS, АGER або макулопапульозні висипання. Тим не менш, у пацієнтів без алелю HLA-A\*3101 серйозні побічні реакції з боку шкіри можуть виникати з інших причин. До теперішнього часу не проводилось досліджень щодо того, наскільки інші чинники (такі як дози, дотримання режиму, супутні препарати та супутні захворювання) сприяють розвитку вказаних серйозних дерматологічних реакцій.

У пацієнтів європеїдної раси зв'язок між алелем (HLA)-B\*1502 та виникненням синдрому Стівенса-Джонсона відсутній.

#### Зв'язок з (HLA)-A\*3101.

Лейкоцитарний антиген людини (HLA)-A\*3101 може бути фактором ризику розвитку побічних реакцій з боку шкіри, таких як синдрому Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, макулопапульозні висипання. Тому при виявленні наявності алеля (HLA)-A\*3101 слід утриматись від застосування препарату.

Відомо, що дані ретроспективного аналізу у пацієнтів японської національності і жителів Північної Європи продемонстрували зв'язок між тяжкими ураженнями шкіри (синдром

Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними проявами, гострий генералізований екзантематозний пустульоз і макулопапульозні висипання) у носіїв алеля (HLA)-A\*3101 гена людського лейкоцитарного антигена (HLA) та застосуванням карбамазепіну.

Поширеність цього алеля може відрізнятися у різних етнічних груп: приблизно 2-5 % у населення Європи, приблизно 10 % - у японців. Поширеність алеля становить менше 5 % у населення Австралії, Азії, Африки та Північної Америки. Для населення Західної Європи поширеність алеля (HLA)-A\*3101 оцінюється приблизно до 6,7 % залежно від географічного регіону. Винятки становлять від 5 % до 12 %. Поширеність більше 15 % встановлена у деяких етнічних груп Південної Америки (Аргентина та Бразилія), корінних жителів Північної Америки (племена Навахо й Сіокс, у Мексиці - Санора Сері), Південної Індії (Таміл Наду).

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

Перед початком лікування карбамазепіном у можливих носіїв алеля (HLA)-A\*3101 (наприклад, пацієнтам японської національності, європеїдам, корінним жителям Америки, латиноамериканцям, народам півдня Індії та арабам) рекомендується проводити скринінг по даному алелю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосовувати препарат носіям даного алелю слід тільки в тому випадку, якщо користь від терапії перевищує можливий ризик. Скринінг по алелю (HLA)-A\*3101 загалом не вимагається у пацієнтів, які вже отримували карбамазепін протягом тривалого періоду, оскільки ССД/ТЕН, АГЕП, DRESS та макулопапульозні висипання зазвичай спостерігаються лише протягом перших кількох місяців терапії.

#### Обмеження генетичного скринінгу.

Результати генетичного скринінгу не повинні замінити відповідний клінічний нагляд та управління лікування пацієнтів.

Роль інших можливих факторів, таких як дозування протиепілептичного засобу, дотримання режиму терапії, супутня терапія, вплив інших захворювань у виникненні цих тяжких побічних реакцій з боку шкіри та моніторинг шкірних порушень не вивчалися.

*Інші дерматологічні реакції.* Можливий розвиток скороминучих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольована макулярна або макулопапульозна екзантема. Зазвичай ці реакції минають протягом кількох днів або тижнів, навіть при продовженні лікування або після зниження дози препарату. Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути складно відрізнити від легких скороминучих реакцій, пацієнт у цей час повинен перебувати під ретельним наглядом лікаря, щоб негайно припинити застосування препарату, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

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

*Гіперчутливість.* Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (включаючи руйнування та зникнення внутрішньо-жовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях.

Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку). Наявність у пацієнта алеля (HLA)-A\* 3101 пов'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій на карбамазепін з боку шкіри, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

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

При застосуванні карбамазепіну та ароматичних протиепілептичних препаратів (наприклад, фенітоїну, примідону та фенobarбіталу) можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

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

*Напади.* Оскільки карбамазепін може викликати або посилювати абсанси, 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 при проявах активної фази захворювання печінки карбамазепін слід негайно відмінити.

*Функція нирок.* Перед початком лікування карбамазепіном і періодично у процесі терапії рекомендується проводити оцінку функції нирок та визначення рівня азоту сечовини крові.

*Гіпонатріємія.* Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з існуючими порушеннями нирок або у пацієнтів із супутнім застосуванням лікарських засобів, що знижують рівень натрію (наприклад, діуретики, лікарські засоби, що асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед початком лікування слід виміряти рівень натрію у крові. Далі слід виміряти кожні два тижні, потім з інтервалом в один місяць протягом перших трьох місяців лікування або відповідно до клінічної необхідності. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. У даному випадку слід обмежити кількість вживання води.

*Гіпотиреоїдизм.* Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв'язку з цим необхідно збільшити дозу замісної терапії гормонами щитовидної залози пацієнтам з гіпотиреоїдизмом. Відповідно, рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози для визначення дози замісної гормональної терапії.

*Антихолінергічні ефекти.* Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Тому 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 зареєстровані кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Мета-аналіз даних, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, показав невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну. Тому пацієнтів необхідно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо потрібно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які доглядають за пацієнтами) слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

### Жінки репродуктивного віку

Карбамазепін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризик серйозних вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, якщо після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування не буде визнано, що користь від його застосування переважає ризики.

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

Перед початком лікування карбамазепіном жінкам репродуктивного 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 карбамазепіном. Через індукцію ферментів, карбамазепін може призвести до порушення терапевтичного ефекту гормональних контрацептивів, тому жінкам репродуктивного 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»).

Жінці репродуктивного віку слід проконсультуватися з лікарем, як тільки вона планує вагітність, щоб обговорити перехід на альтернативне лікування до зачаття та до припинення контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

*Ендокринні ефекти.* Через індукцію ферментів печінки карбамазепін може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону. Це може чинити негативний вплив на надійність пероральних контрацептивних препаратів, призвести до

рецидиву симптомів або проривних кровотеч чи кров'янистих виділень. Пацієнтки, які приймають карбамазепін і для яких гормональна контрацепція необхідна, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або жінкам репродуктивного віку у період лікування карбамазепіном слід застосовувати альтернативні методи запобігання вагітності.

*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 і його клінічною ефективністю або переносимістю дуже незначний, регулярне визначення рівня карбамазепіну може виявитися корисним у таких ситуаціях: при раптовому підвищенні частоти нападів, перевірці комплаєнсу пацієнта, у період вагітності, при лікуванні дітей або підлітків, при підозрі на порушення всмоктування препарату, при підозрі на розвиток токсичних реакцій у випадку, коли пацієнт приймає кілька лікарських засобів.

*Зниження дози та синдром відміни препарату.* Раптова відміна препарату може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відмінити 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, діазепамом внутрішньовенно, ректально або фенітоїном внутрішньовенно).

*Падіння.* Лікування карбамазепіном пов'язане із розвитком атаксії, запаморочення, сонливості, артеріальної гіпотензії, сплутаності свідомості або в'ялості (див. «Побічні реакції»), що може призвести до падіння і, відповідно, переломів або інших травм. Для пацієнтів із захворюваннями, станами або при прийомі лікарських засобів, що посилюють ці стани, слід регулярно проводити повну оцінку ризиків розвитку падінь при довготривалому лікуванні карбамазепіном. Під час лікування карбамазепіном пацієнти повинні захищатись від впливу сильного сонячного світла через ризик фотосенсибілізації.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

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

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

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

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

*Ризики, пов'язані з карбамазепіном*

Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризики вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків розвитку. Вплив карбамазепіну під час вагітності пов'язаний з частотою серйозних вад розвитку, що 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 виникають у різних системах організму плода, мати якого застосовувала карбамазепін під

час вагітності. Рекомендується спеціалізоване антенатальне спостереження за цими вадами розвитку. Повідомлялося про порушення нервового розвитку серед дітей, народжених жінками з епілепсією, які під час вагітності застосовували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими ПЛЗ. Дослідження, пов'язані з ризиком розвитку розладів нервової системи у дітей, в організм яких під час вагітності матері потрапляв карбамазепін, є суперечливими і ризик не можна виключити.

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

Наявні дані свідчать про те, що ризик виникнення вад розвитку при застосуванні карбамазепіну може залежати від дози. Якщо на основі ретельної оцінки альтернативних варіантів лікування та їх співвідношення користь/ризик виявляється, що вони не підходять, і лікування карбамазепіном продовжується, слід застосовувати монотерапію та найнижчу ефективну дозу карбамазепіну та рекомендується контролювати його рівні в плазмі крові. Концентрацію в плазмі можна підтримувати в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 до 12 мкг/мл за умови підтримки контролю над судомою.

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.

*Нагляд та профілактика.* Відомо, що у період вагітності розвивається дефіцит фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть підвищувати рівень недостатності фолієвої кислоти, тому рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та під час вагітності.

*Новонароджені.* З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених жінкам в останні тижні вагітності, а також новонародженим рекомендується призначати вітамін K<sub>1</sub>.

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

### *Жінки репродуктивного віку*

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

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час та після припинення лікування протягом двох тижнів. Через індукцію ферментів, карбамазепін може призвести до порушення терапевтичного ефекту гормональних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому жінкам репродуктивного віку слід проконсультуватися щодо застосування інших ефективних методів контрацепції. Слід використовувати принаймні один ефективний метод контрацепції



(наприклад, внутрішньоматковий) або дві додаткові форми контрацепції, включаючи бар'єрний метод. При виборі методу контрацепції слід оцінювати індивідуальні обставини, залучаючи пацієнтку до обговорення.

*Період годування груддю.* У дослідженнях на щурах спостерігались побічні ефекти у потомства самиць, яким вводили карбамазепін. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % від концентрації у плазмі крові). Тому слід співставити переваги і можливі небажані наслідки грудного годування при терапії карбамазепіном. Користь грудного вигодовування зазвичай, переважає ризик розвитку побічних ефектів. Годування груддю слід припинити, якщо дитина погано набирає вагу, занадто сонлива або у неї виникають алергічні реакції на шкірі. У дітей, які отримували карбамазепін антенатально або з грудним молоком, описані випадки холестатичного гепатиту, у зв'язку з чим слід проводити спостереження за такими дітьми з метою діагностики побічних ефектів з боку гепатобіліарної системи. Матері, які приймають карбамазепін, можуть годувати своїх дітей груддю, але за умови, що за дитиною буде встановлено нагляд щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

*Фертильність.* Дуже рідко повідомляли про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або про відхилення від норми показників сперматогенезу. Проте причинний зв'язок цих порушень з карбамазепіном поки що не встановлений.

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

Здатність пацієнта, який приймає препарат Карбамазепін-ФС, до швидкої реакції, особливо на початку терапії або у період підбору дози, може бути порушена внаслідок виникнення судом, спричинених захворюванням, так і побічних ефектів внаслідок застосування карбамазепіну, таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія, порушення акомодатції та порушення зору. Тому пацієнтам слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Лікарський засіб Карбамазепін-ФС слід призначати перорально. Зазвичай добову дозу препарату розподіляють на два-три прийоми. Приймати препарат можна під час їди, після їди або у проміжках між прийомами їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини.

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

*Епілепсія.*

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

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.

Досвід показав, що терапевтичні рівні карбамазепіну знаходяться у діапазоні 4-12 мкг/мл.

*Дорослі.*

Рекомендована початкова доза - по 100\*200 мг 1-2 рази на добу, потім поступово збільшувати дозу до досягнення оптимального ефекту; зазвичай добова доза становить 400 мг 2 - 3 рази на добу (що відповідає 800-1200 мг). Деяким пацієнтам може знадобитися доза препарату Карбамазепін-ФС, що досягає 1600 мг/добу або навіть 2000 мг/добу, хоча цих високих доз слід уникати через більшу частоту небажаних явищ.

*Пацієнти літнього віку.*

Пацієнтам літнього віку через можливу лікарську взаємодію дозу лікарського засобу Карбамазепін-ФС слід підбирати зважено. Рекомендована початкова доза 100\* мг двічі на день.

*Діти.*

Лікування можна розпочинати із застосування 100\* мг/добу; дозу необхідно підвищувати поступово - кожного тижня на 100\* мг.

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

<b>Вік дитини</b>	<b>Добова доза</b>
6-10 років	400-600 мг ( за 2-3 прийоми)
11-15 років	600-1000 мг (за 3 прийоми)

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 самого поступового підвищення дози препарату.

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

*Гострі маніакальні стани і підтримуюче лікування афективних (біполярних) розладів.*

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

При лікуванні гострих маніакальних станів дозу препарату Карбамазепін-ФС слід підвищувати досить швидко. При гострому маніакальному стані рекомендується достатньо швидке підвищення дози, тоді як з метою забезпечення оптимальної толерантності у рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендоване поступове підвищення малими дозами.

*Алкогольний абстинентний синдром.*

Середня доза становить по 200 мг 3-4 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад, до дози по 400 мг 3 рази на добу (1200 мг/добу)). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинати комбінацією препарату Карбамазепін-ФС із седативно-снодійними препаратами (наприклад, із клометіазолом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищевказаних рекомендацій щодо дозувань. Після завершення гострої фази лікування препаратом Карбамазепін-ФС 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 Карбамазепін-ФС становить 200-400 мг/добу (100\* мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку). Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози по 200 мг 3-4 рази на добу). Для більшості пацієнтів доза препарату по 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. Максимальна рекомендована доза - 1200 мг/добу. Далі дозу повільно зменшують та терапію поступово припиняють.

\* застосовувати препарати карбамазепіну у відповідному дозуванні.

*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. Лікарський засіб Карбамазепін-ФС можна застосовувати дітям віком від 6 років.

## **Передозування.**

*Симптоми.*

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

*Центральна нервова система (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, артеріальна гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; синкопе, пов'язане з зупинкою серця, що супроводжується втратою свідомості.

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

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

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

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

### *Лікування.*

Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування повинно ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. 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, моніторингу функцій серця, пильна корекція електролітних розладів.

### *Особливі рекомендації.*

При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення дофаміну 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, у зв'язку з підвищеним ризиком 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. Гемодіаліз є ефективним методом лікування при передозуванні карбамазепіном. Повідомлялося про неефективність форсованого діурезу, гемодіалізу і перитонеального діалізу.

Необхідно передбачити можливість повторного посилення симптомів передозування на другий і третій день після її початку, що зумовлено уповільненим всмоктуванням препарату.

### ***Побічні реакції.***

Певні типи небажаних реакцій, наприклад з боку ЦНС (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), травної системи (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції, виникають часто або нечасто, особливо на початку лікування карбамазепіном, при застосуванні надто великої початкової дози препарату або при лікуванні пацієнтів літнього віку.

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

دوزي.

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже часто - лейкопенія (11 %), стійка у 2 % випадків; часто - тромбоцитопенія, еозинофілія; рідко - лімфаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти; дуже рідко - лейкоцитоз, 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 із міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія.

*З боку ендокринної системи:* часто - набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами, судомами, дезорієнтацією, погіршенням сприйняття, порушенням зору або енцефалопатією («синдром порушення секреції антидіуретичного гормону», SIADH); 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-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомалачії/остеопорозу; в окремих випадках - підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцериди.

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

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

*З боку нервової системи:* дуже часто - запаморочення (10-50 %), атаксія (діти 10,4 %, дорослі 50 %), сонливість, загальна слабкість; часто - головний біль, диплопія, порушення акомодатії зору (наприклад, затуманення зору); нечасто - аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм; рідко - орофасціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад, дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невротія, парестезії, м'язова слабкість та парез; дуже рідко - порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром (NMS), асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія.

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

*З боку органів слуху та рівноваги:* дуже рідко – розлади слуху, наприклад дзвін у вухах, підвищення слухової чутливості, зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти звуку.

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

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – нудота, блювання (по 8 %); часто – сухість у роті; нечасто – діарея або запор; рідко – абдомінальний біль; дуже рідко – глосит, стоматит, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже часто – підвищення рівня гама-глутамілтрансферази (внаслідок індукції ферменту печінки), 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 шкіри та підшкірної клітковини:* дуже часто – алергічний дерматит, свербіж, 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 повідомлялося про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм.

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

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

Зареєстровані дуже рідкісні повідомлення про порушення чоловічої фертильності та/або порушення сперматогенезу.

*Загальні порушення:* дуже часто – загальна слабкість.

*Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень:* дуже часто – підвищення рівня гама-глутамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів), яке зазвичай не має клінічної значимості; часто – збільшення рівня лужної фосфатази у крові,

нечасто - збільшення рівня трансаміназ, дуже рідко - збільшення внутрішньоочного тиску, збільшення рівня холестерину у крові (у тому числі збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів), збільшення рівнів тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (вільного тироксину (FT<sub>4</sub>), тироксину (T<sub>4</sub>), трийодтироніну (T<sub>3</sub>)) і підвищення рівня тиреостимулювального гормону (TSH), що зазвичай не супроводжується клінічними проявами; збільшення рівня пролактину в крові, гіпогамаглобулінемія.

#### Побічні реакції на основі спонтанних повідомлень (частота невідома).

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

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

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

*З боку нервової системи:* в'ялість, 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, системи сполучної тканини та кісткової тканини:* переломи.

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

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25°C.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 5, або 10 блістерів в картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

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

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

*У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.*