

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.
ATX N03A F01.

Код

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-гідроксиметил-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 (MAO).

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 спричинити 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 мікросомальна епоксидгідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів людської мікросомальної 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.

Анальгетики, протизапальні препарати: декстпропаксифен, 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: оксibuтинін, 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, вальпроєва кислота, валноктамід та валпромід.

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: аперітант.

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосуксимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроєва 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, темсиролімус.

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

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

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

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

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад фелодипін, ісрадипін, 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, гестринон, 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 (високоефективна 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 умови 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 атиповими 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 Лаелла 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 Лаелла/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 замінити 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.

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.

У тварин пероральне застосування карбамазепіну спричиняло розвиток дефектів.

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

Слід мати на увазі наступні дані.

- Застосування карбамазепіну вагітним жінкам, хворим на епілепсію, потребує особливої уваги.
- Якщо жінка, яка отримує карбамазепін, завагітніла, планує вагітність або у період вагітності з'являється необхідність застосування лікарського засобу, слід ретельно зважити потенційну користь застосування лікарського засобу і можливий ризик (особливо у I триместрі вагітності).
- Жінкам репродуктивного віку за можливості карбамазепін слід призначати як монотерапію.
- Рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну у плазмі крові.
- Пацієнток потрібно поінформувати про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та слід надавати їм можливість антенатального скринінгу.
- У період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання загрожуватиме здоров'ю як матері, так і дитини.

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

Новонароджені. З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін К₁ матерям протягом останніх тижнів вагітності та новонародженим дітям.

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 швидке підвищення дози, тоді як з метою забезпечення оптимальної толерантності у рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендоване поступове підвищення малими дозами.

Синдром алкогольної абстиненції

Середня доза – по 200 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (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. 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 фенobarбіталу (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.

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 остеомаліції/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).

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, зловиясний нейрорептичний синдром, асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дистевзія.

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 – 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, 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 остеомаліції або остеопорозу).

З боку репродуктивної системи: дуже рідко – статева дисфункція/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 внутрішньочного 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.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

КАРБАМАЗЕПИН-ДАРНИЦА (CARBAMAZEPINE-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: carbamazepine;

1 таблетка содержит карбамазепина 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого с кремовато-розовым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Противосудорожные средства. Карбамазепин. Код АТХ N03A F01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Как *противосудорожное средство* карбамазепин эффективен при фокальных (парциальных) судорожных приступах (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических судорожных приступах, а также комбинации указанных типов приступов.

Механизм действия карбамазепина выяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны перевозбужденных нервных волокон, предупреждает возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Вполне возможно, что главным механизмом действия лекарственного средства является предотвращение повторного образования натрийзависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах путем блокады натриевых каналов, которая зависит от длительности применения и вольтажа.

Снижение высвобождения глутамата и стабилизация мембран нейронов может объяснить противосудорожное действие лекарственного средства; антиманиакальный эффект карбамазепина может быть обусловлен угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

В клинических исследованиях при применении карбамазепина в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) было отмечено психотропное действие лекарственного средства, которое частично проявлялось положительным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности. По данным ряда исследований, влияние карбамазепина на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависело от дозы и было или сомнительным, или отрицательным. В других исследованиях было отмечено положительное влияние лекарственного средства на показатели, характеризующие внимание, способность к обучению и запоминанию.

Как *нейротропное средство* карбамазепин эффективен при некоторых неврологических заболеваниях: так, например, он предотвращает болевые приступы при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва. Кроме того, карбамазепин применяют для облегчения нейрогенной боли при различных состояниях, в том числе при сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. При синдроме алкогольной абстиненции карбамазепин повышает порог судорожной готовности (который при данном состоянии снижен) и уменьшает выраженность таких клинических проявлений синдрома как возбудимость, тремор, нарушения походки. У больных несахарным диабетом центрального генеза лекарственное средство уменьшает диурез и чувство жажды.

Подтверждено, что карбамазепин как *психотропное средство* эффективен при аффективных нарушениях: для лечения острых маниакальных состояний, для поддерживающего лечения биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как монотерапия, так и в сочетании с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития).

Фармакокинетика.

Всасывание. После приема карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После однократного приема таблетки максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 12 часов. Клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм карбамазепина для применения внутрь не отмечается. После однократного приема 400 мг карбамазепина среднее значение $C_{\max}$ неизменного активного вещества достигает около 4,5 мкг/мл.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина.

Равновесные концентрации лекарственного средства в плазме крови достигаются в пределах 1–2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукция ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция другими лекарственными средствами, которые применяются одновременно), а также от состояния пациента, дозы лекарственного средства и длительности лечения. Наблюдаются существенные индивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) достигают почти 30 % по сравнению с концентрациями карбамазепина.

Биодоступность различных препаратов карбамазепина может отличаться, что может привести к снижению эффекта при применении лекарственного средства или риска появления эпилептических приступов на фоне приема лекарственного средства или появления чрезмерных побочных эффектов.

Распределение. При условии полной абсорбции карбамазепина объем распределения составляет от 0,8 до 1,9 л/кг. Карбамазепин проникает сквозь плацентарный барьер. Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70–80 %. Концентрация неизменного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле несвязанного с белками активного вещества (20–30 %). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25–60 % от его уровня в плазме крови.

Метаболизм. Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, в результате чего образуются основные метаболиты – 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также и «малый» метаболит – 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. После однократного перорального применения карбамазепина примерно 30 % активного вещества определяется в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма. Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию разнообразных моногидроксилатных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

Выведение. После однократного приема лекарственного средства внутрь период полувыведения неизменного карбамазепина составляет в среднем 36 часов, а после повторного приема – в среднем 16–24 часа (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени) в зависимости от продолжительности лечения. У пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные средства, индуцирующие ту же ферментную систему печени (например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9–10 часов. Средний период полувыведения метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет приблизительно 6 часов после разового перорального приема лекарственного средства.

После однократного перорального приема карбамазепина в дозе 400 мг 72 % принятой дозы выводится с мочой, а 28 % – с калом. Почти 2 % от принятой дозы выводится с мочой в

неизмененном виде и около 1 % – в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов.

Дети. Детям ввиду быстрой элиминации карбамазепина для поддержания терапевтических концентраций лекарственного средства может потребоваться применение более высоких доз карбамазепина из расчета миллиграмм на килограмм массы тела по сравнению со взрослыми.

Пациенты пожилого возраста. Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению с молодыми людьми).

Пациенты с нарушениями функции почек или печени. Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени в настоящее время нет.

Клинические характеристики.

Показания.

- Эпилепсия:
 - сложные или простые парциальные судорожные приступы (с потерей или без потери сознания) со вторичной генерализацией или без нее;
 - генерализованные тонико-клонические судорожные приступы;
 - смешанные формы судорожных приступов.

Карбамазепин можно применять как монотерапию, так и в составе комбинированной терапии.

- Острые маниакальные состояния; поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах с целью профилактики обострений или для ослабления клинических проявлений обострения.
- Синдром алкогольной абстиненции.
- Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная).
- Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.

Противопоказания.

Лекарственное средство не следует назначать:

- при установленной гиперчувствительности к карбамазепину или к подобным в химическом отношении лекарственным средствам (таким как трициклические антидепрессанты), или к любому другому компоненту лекарственного средства;
- при атриовентрикулярной блокаде;
- пациентам с угнетением костного мозга в анамнезе;
- пациентам с печеночной порфирией (например, с острой интермиттирующей порфирией, смешанной порфирией, поздней порфирией кожи) в анамнезе;
- в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, который катализирует образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

Карбамазепин является мощным индуктором CYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II в печени, поэтому может снижать концентрацию других лекарственных средств в плазме крови, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4 путем индукции их метаболизма.

Человеческая микросомальная эпоксидгидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиолпроизводных карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксидгидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Лекарственные средства, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови.

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может приводить к появлению нежелательных реакций (таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), то дозировку лекарственного средства необходимо соответственно корректировать и/или контролировать его уровень в плазме крови при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

Анальгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

Антибиотики: макролидные антибиотики (например, эритромицин, тролеандомицин, йозамицин, кларитромицин, ципрофлоксацин).

Антидепрессанты: дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, виллоксазин.

Противоэпилептические: стирипентол, вигабатрин.

Противогрибковые средства: азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пациентам, получающим лечение вориконазолом или итраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигистаминные препараты: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотические препараты: оланзапин, локсапин, кветиапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

Противовирусные препараты: ингибиторы протеазы для лечения ВИЧ (например, ритонавир).

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта: циметидин, омепразол.

Миорелаксанты: оксибутинин, дантролен.

Антиагрегантные препараты: тиклопидин.

Другие вещества: грейпфрутовый сок, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах).

Лекарственные средства, которые могут повышать уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Поскольку повышенный уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может привести к развитию побочных реакций (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), следует контролировать уровень карбамазепина в плазме и/или соответственным образом корегировать дозу при одновременном применении с такими препаратами: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Лекарственные средства, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови.

Может потребоваться коррекция дозы лекарственного средства при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

Противоэпилептические препараты: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (чтобы избежать интоксикации фенитоином и субтерапевтической концентрации карбамазепина, рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл до начала лечения карбамазепином), фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные в отношении его противоречивые).

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин (изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида; необходимо контролировать концентрацию карбамазепина в плазме крови).

Взаимодействие с другими веществами: препараты лекарственных трав, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства в отношении противоэпилептического эффекта карбамазепина. Соответственно дозу лекарственного средства необходимо откорректировать.

Влияние карбамазепина на уровень в плазме крови одновременно назначенных лекарственных средств.

Карбамазепин может снижать уровень некоторых лекарственных средств в плазме крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Возможна необходимость коррекции дозы следующих препаратов согласно клиническим требованиям.

Анальгетики, противовоспалительные препараты: бупренорфин, метадон, парацетамол (длительное применение карбамазепина с парацетамолом (ацетаминофеном) может быть связано с развитием гепатотоксичности), феназон (антипирин), трамадол.

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты (например, варфарин, фенпрокоумон, дикумарол и аценокумарол). Одновременное применение может привести к снижению концентрации пероральных антикоагулянтов, что влечет за собой риск тромбоза. Поэтому, если одновременное применение необходимо, рекомендуется более тщательный мониторинг признаков и симптомов тромбоза.

Антидепрессанты: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин).

Противорвотные: аперпитант.

Противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Сообщалось как о повышении уровня фенитоина в плазме крови вследствие действия карбамазепина, так и о его снижении, и о единичных случаях увеличения уровня мефенитоина в плазме крови. В исключительных случаях это может стать причиной состояния спутанности сознания и даже комы.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол, кетоназол. Пациентам, получающим лечение вориконазолом или итраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигельминтные препараты: празиквантел, альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиrolimus.

Нейролептические препараты: клозапин, галоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон, арипипразол, палиперидон.

Противовирусные препараты: ингибиторы протеазы для лечения ВИЧ (например, индинавир, ритонавир, саквинавир).

Анксиолитики: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

Контрацептивные препараты: гормональные контрацептивы. У пациенток, принимающих гормональные контрацептивы, может уменьшиться эффективность контрацепции и внезапно начаться межменструальное кровотечение (следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов контрацепции).

Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например фелодипин, исрадипин, дигоксин, хинидин, пропранолол, симваостатин, аторваостатин, ловаостатин, цериваостатин, ивабрадин.

Кортикостероиды: преднизолон, дексаметазон.

Средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Тиреоидные препараты: левотироксин.

Взаимодействие с другими препаратами: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестероны (следует рассмотреть альтернативные методы контрацепции); бупренофин, гестрилон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

Комбинации лекарственных средств, требующие отдельного рассмотрения.

Одновременное применение карбамазепина и леветирацетама может привести к усилению токсичности карбамазепина.

Одновременное применение карбамазепина и изониазида может привести к усилению гепатотоксичности изониазида.

Одновременное применение карбамазепина и препаратов лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептиков (галоперидол, тиоридазин) может привести к усилению побочных неврологических эффектов (в случае последней комбинации – даже при терапевтических уровнях в плазме крови).

Комбинированная терапия карбамазепином и некоторыми диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может привести к возникновению симптоматической гипонатриемии.

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например, панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз этих лекарственных средств, а пациентам потребоваться тщательный мониторинг вследствие возможности быстрого, чем ожидается, завершения нейромышечной блокады.

Карбамазепин, как и другие психотропные лекарственные средства, может снижать переносимость алкоголя, поэтому пациентам рекомендуется воздерживаться от употребления алкоголя.

Противопоказанное взаимодействие.

Поскольку карбамазепин структурно близок к трициклическим антидепрессантам, его не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО; перед началом применения лекарственного средства необходимо прекратить прием ингибитора МАО (как минимум за две недели или ранее, если это позволяют клинические обстоятельства).

Лечение совместно с вортиконазолом может быть неэффективно.

Влияние на серологические исследования.

Карбамазепин может дать ложноположительный результат ВЭЖХ-анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография) для определения концентрации перфеназина. Карбамазепин и 10,11-эпоксид могут дать ложноположительный результат иммунологического анализа по методике поляризованной флуоресценции для определения концентрации трициклических антидепрессантов.

Особенности применения.

Карбамазепин следует назначать только под медицинским наблюдением после оценки соотношения польза/риск и при условии пристального мониторинга пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие лекарственные средства в анамнезе, или пациентов с прерванными курсами терапии карбамазепином.

Рекомендуется проведение общего анализа мочи и определение уровня азота мочевины в крови в начале лечения и с определенной периодичностью во время терапии.

Карбамазепин проявляет легкую антихолинергическую активность, поэтому пациентов с повышенным внутриглазным давлением следует предупредить и проконсультировать о возможных факторах риска.

Следует помнить о возможной активации скрытого психоза, а у пациентов пожилого возраста – о возможности тревожного возбуждения и активации спутанности сознания.

Лекарственное средство обычно неэффективно при абсансах (малых эпилептических приступах) и миоклонических приступах. Отдельные случаи свидетельствуют о том, что возможно усиление приступов у пациентов с атипичными абсансами.

Гематологические эффекты. С применением лекарственного средства связывают развитие агранулоцитоза и апластической анемии. Однако в связи с тем, что такие состояния возникают очень редко, трудно оценить значимость риска. Известно, что суммарный риск развития

агранулоцитоза в общей популяции, которая не получала лечения карбамазепином, достигал 4,7 случая на 1 млн населения в год, а апластической анемии - 2 случая на 1 млн населения в год. Пациентов необходимо проинформировать о ранних признаках токсичности и симптомах возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакций. Пациентов следует предупредить, что в случае появления таких реакций как жар, ангина, кожные высыпания, язвы в ротовой полости, синяки, которые легко возникают, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура следует немедленно обратиться к врачу. Если количество лейкоцитов или тромбоцитов во время терапии значительно снижается, необходимо наблюдать за состоянием пациента и контролировать показатели общего анализа крови. Терапию карбамазепином необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например лихорадкой или болью в горле. Применение лекарственного средства следует прекратить при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Периодически или часто отмечается временное или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов крови в связи с приемом карбамазепина. Однако для большинства этих случаев подтверждена их временность, и они не свидетельствуют о развитии апластической анемии или агранулоцитоза. До начала терапии и периодически во время ее проведения следует проводить анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

Серьезные дерматологические реакции. Серьезные дерматологические реакции, которые включают токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), или синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении карбамазепина возникают крайне редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями нуждаются в госпитализации, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь летальный характер. Большинство случаев развития ССД/ТЭН отмечаются в течение первых нескольких месяцев лечения карбамазепином. При развитии признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например, ССД, синдром Лайелла/ТЭН), прием карбамазепина следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

Фармакогеномика.

Появляется все больше свидетельств о влиянии различных аллелей HLA на склонность пациента к возникновению побочных реакций, связанных с иммунной системой.

Связь с (HLA)-B*1502

Ретроспективные исследования у пациентов-китайцев этнической группы Хан продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллели (HLA)-B*1502. Большая частота сообщений о развитии ССД (скорее редко, чем очень редко) характерна для некоторых стран Азии (например, Тайвань, Малайзия и Филиппины), где среди населения превалирует аллель (HLA)-B*1502. Количество носителей этой аллели среди населения Азии составляет более 15 % на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии, примерно 10 % – в Тайване, почти 4 % – в Северном Китае, примерно от 2 до 4 % – в Южной Азии (включая Индию) и менее 1 % – в Японии и Корее. Распространенность аллели (HLA)-B*1502 является незначительной среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения.

У пациентов, которые рассматриваются как такие, которые генетически принадлежат к группам риска, перед началом применения лекарственного средства следует проводить тестирование на наличие аллели (HLA)-B*1502. В случае, если анализ пациента на наличие аллели (HLA)-B*1502 дает положительный результат, лечение препаратом начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, которые прошли обследование и получили отрицательный результат относительно (HLA)-B*1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут еще встречаться.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, у всех ли лиц юго-восточного азиатского происхождения существуют риски.

Аллель (HLA)-B*1502 может быть фактором риска развития ССД/ТЭН у пациентов-китайцев, которые получают другие противоэпилептические средства, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН. Таким образом, следует избегать применения других лекарственных средств, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН, пациентам, которые имеют аллель (HLA)-B*1502, если можно применять другую, альтернативную терапию. Обычно не проводят генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллели (HLA)-B*1502 и в случаях, когда больные уже получают карбамазепин, поскольку риск возникновения ССД/ТЭН значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от наличия в генах пациента аллели (HLA)-B*1502.

У пациентов европеоидной расы связь между аллелью (HLA)-B*1502 и возникновением ССД отсутствует.

Связь с HLA-A*3101

Лейкоцитарный антиген человека может быть фактором риска развития серьезных дерматологических реакций, таких как ССД, ТЭН, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), макулопапулезная сыпь. Если анализ обнаруживает наличие аллели HLA-A*3101, то от применения лекарственного средства следует воздержаться.

Ограничения генетического скрининга

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующее клиническое наблюдение и лечение пациентов. Роль в возникновении этих тяжелых кожных побочных реакций играют другие возможные факторы, такие как дозировка противоэпилептического средства, соблюдение режима терапии, сопутствующая терапия. Влияние других заболеваний и уровень мониторинга кожных нарушений не изучали.

Другие дерматологические реакции.

Возможно развитие преходящих и не угрожающих здоровью легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании, так и после снижения дозы. Поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть очень сложно отличить от легких быстротекущих реакций, пациент должен находиться под наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение лекарственного средства в случае, если с его продолжением реакция ухудшится.

Наличие у пациента аллели HLA-A* 3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций на карбамазепин со стороны кожи, таких как синдром повышенной чувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезная сыпь). Однако не было установлено, что наличие (HLA)-B*1502 может свидетельствовать о риске возникновения вышеупомянутых кожных реакций.

Повышенная чувствительность. Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций повышенной чувствительности, включая медикаментозную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), множественные реакции повышенной чувствительности замедленного типа с лихорадкой, высыпанием, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушение и исчезновение внутрижелчных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможно влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстый кишечник).

Наличие у пациента аллели HLA-A* 3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций на карбамазепин со стороны кожи, таких как синдром повышенной чувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

Пациентов с реакциями повышенной чувствительности на карбамазепин необходимо проинформировать о том, что примерно 25–30 % таких пациентов также могут иметь реакции повышенной чувствительности на окскарбазепин.

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной повышенной чувствительности.

При появлении признаков и симптомов, указывающих на повышенную чувствительность, применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

Приступы. Карбамазепин следует с осторожностью применять пациентам со смешанными приступами, которые включают абсансы (типичные или нетипичные). При таких обстоятельствах карбамазепин может провоцировать приступы. В случае провоцирования приступов применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

Повышение частоты приступов возможно во время перехода от пероральных форм лекарственного средства к суппозиториям.

Функция печени. На протяжении терапии лекарственным средством необходимо проводить оценку функции печени на начальном уровне и периодическую оценку этой функции в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. Пациентам при обострении нарушений функции печени или у пациентов с активной фазой заболевания печени необходимо немедленно прекратить прием лекарственного средства. Некоторые показатели лабораторных анализов, с помощью которых оценивают функциональное состояние печени, у пациентов, принимающих карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ). Это, вероятно, происходит вследствие индукции печеночных ферментов. Индукция ферментов может также приводить к умеренному повышению уровня щелочной фосфатазы. Такое повышение функциональной активности печеночного метаболизма не является показанием для отмены карбамазепина.

Тяжелые реакции со стороны печени вследствие применения карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения признаков и симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение приостановить до получения результатов обследования.

Функция почек. Рекомендуются проводить оценку функции почек и определение уровня азота мочевины крови в начале и периодически в течение курса терапии.

Гипонатриемия. Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующими нарушениями функции почек, которые связаны со сниженным уровнем натрия, или у пациентов с сопутствующим применением лекарственных средств, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), перед лечением следует измерить уровень натрия в крови. Далее следует измерять каждые 2 недели, затем – с интервалом в один месяц в течение первых трех месяцев лечения или в связи с клинической необходимостью. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. В данном случае следует ограничивать употребление воды.

Гипотиреоз. Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы, в связи с этим необходимо увеличение дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы для пациентов с гипотиреозом.

Антихолинергические эффекты. Лекарственное средство проявляет умеренную антихолинергическую активность. Таким образом, пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

Психические эффекты. Следует помнить о возможности активизации латентного психоза, а у пациентов пожилого возраста – спутанности сознания или возбуждения.

Суицидальные мысли и поведение. Было зарегистрировано несколько свидетельств о суицидальных мыслях и суицидальном поведении у пациентов, которые получали противоэпилептические лекарственные средства. Метаанализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, также показал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения при применении карбамазепина. Поэтому пациентов необходимо проверять на наличие суицидальных мыслей и поведения и, если нужно, назначить

соответствующее лечение. Пациентам (и лицам, которые ухаживают за пациентами) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидальных мыслей и поведения.

Эндокринные эффекты. Вследствие индукции ферментов печени карбамазепин может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогена и/или прогестерона. Это может привести к снижению эффективности контрацепции, рецидива симптомов или прорывных кровотечений или кровянистых выделений. Пациентки, принимающие карбамазепин и для которых гормональная контрацепция является необходимой, должны получать лекарственное средство, содержащее не менее 50 мкг эстрогена, или для таких пациенток следует рассмотреть возможность использования альтернативных негормональных методов контрацепции.

Мониторинг уровня лекарственного средства в плазме крови. Несмотря на то, что корреляция между дозировкой и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью лекарственного средства недостоверная, мониторинг его уровня в плазме крови может быть целесообразным в следующих случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплаенса пациента, в период беременности, при лечении детей и подростков, при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности и при применении более одного лекарственного средства.

Снижение дозы и отмена лекарственного средства. Внезапная отмена лекарственного средства может спровоцировать приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев. При необходимости немедленной отмены карбамазепина, пациентам с эпилепсией переход на новый противоэпилептический препарат следует осуществлять на фоне терапии соответствующим лекарственным средством (например, диазепам внутривенно, ректально или фентоин внутривенно).

Важная информация о вспомогательных веществах.

Это лекарственное средство содержит соединения натрия, поэтому следует соблюдать осторожность при применении его пациентам, которые придерживаются натрийконтролируемой диеты.

Применение в период беременности или кормления грудью.

У животных пероральное применение карбамазепина приводило к развитию дефектов.

У детей, матери которых страдают эпилепсией, отмечается склонность к нарушениям внутриутробного развития, в том числе врожденных пороков развития. Сообщалось о вероятности того, что карбамазепин, как и большинство противоэпилептических средств, повышает частоту данных нарушений, однако убедительные доказательства в рамках контролируемых исследований монотерапии карбамазепином отсутствуют. Также сообщалось об ассоциированных с применением карбамазепина нарушениях внутриутробного развития и врожденных пороках развития, в том числе о щели позвоночника и других врожденных аномалиях, например челюстно-лицевых дефектах, кардиоваскулярных пороках развития, гипоспадии и аномалиях развития различных систем организма.

Следует иметь в виду следующие данные.

- Применение карбамазепина беременными женщинами, больными эпилепсией, требует особого внимания.
- Если женщина, которая получает карбамазепин, забеременела, планирует беременность или в период беременности появляется необходимость применения лекарственного средства, следует тщательно взвесить потенциальную пользу от применения лекарственного средства и возможный риск (особенно в I триместре беременности).
- Женщинам репродуктивного возраста по возможности карбамазепин следует назначать как монотерапию.
- Рекомендуются назначать минимальные эффективные дозы и осуществлять мониторинг уровня карбамазепина в плазме крови.

- Пациенток необходимо проинформировать о возможности повышения риска развития врожденных пороков развития и следует предоставлять им возможность антенатального скрининга.
- В период беременности не следует прерывать эффективную противоэпилептическую терапию, поскольку обострение заболевания будет угрожать здоровью как матери, так и ребенка.

Наблюдение и профилактика. Известно, что в период беременности возможно развитие недостаточности фолиевой кислоты. Противоэпилептические лекарственные средства могут повышать уровень недостаточности фолиевой кислоты, поэтому рекомендуется дополнительное назначение фолиевой кислоты до и в период беременности.

Новорожденные. С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин К₁ матерям в течение последних недель беременности и новорожденным детям.

Известны несколько случаев судорог и/или угнетения дыхания у новорожденных, несколько случаев рвоты, диареи и/или плохого аппетита у новорожденных, что связывают с приемом карбамазепина и других противосудорожных препаратов.

Период кормления грудью. Карбамазепин проникает в грудное молоко (25–60 % концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания с отдаленной вероятностью развития побочных эффектов у грудного ребенка следует тщательно взвесить. Матери, которые получают карбамазепин, могут кормить грудью при условии, что ребенок наблюдается по поводу развития возможных побочных реакций (например, чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций).

Фертильность. Очень редко сообщалось о случаях нарушения фертильности у мужчин и/или отклонения от нормы показателей сперматогенеза.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Способность пациента, принимающего карбамазепин, к быстрой реакции (особенно в начале терапии или в период подбора дозы) может быть нарушена вследствие возникновения головокружения и сонливости, поэтому при управлении автомобилем или другими механизмами пациенту следует быть осторожным.

Способ применения и дозы.

Карбамазепин следует назначать перорально; суточную дозу лекарственного средства разделить на 2–3 приема. Лекарственное средство можно принимать независимо от употребления пищи, запивая небольшим количеством жидкости, например стаканом воды.

Перед началом лечения пациенты, которые потенциально являются носителями HLA-A*3101 аллели по происхождению, в случае возможности, должны пройти обследование на наличие аллели, поскольку в этом случае применение карбамазепина может спровоцировать развитие тяжелых побочных реакций со стороны кожи.

Эпилепсия

Лечение начинать с применения низкой суточной дозы с постепенным повышением дозы лекарственного средства, которую необходимо откорректировать с учетом потребностей каждого пациента.

Для подбора оптимальной дозы лекарственного средства может оказаться полезным определение уровня карбамазепина в плазме крови. Особенно в случае комбинированной терапии терапевтические дозы следует рассчитывать на основе определения уровня карбамазепина в плазме крови и эффективности.

Взрослые: рекомендуемая начальная доза лекарственного средства составляет по 100–200 мг 1–2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышать до достижения оптимального эффекта. Часто суточная доза составляет 800–1200 мг. Некоторым пациентам может быть необходима доза лекарственного средства, что достигает 1600 мг и даже 2000 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста: пациентам пожилого возраста из-за возможного лекарственного взаимодействия дозу лекарственного средства следует подбирать взвешено.

Дети: лечение можно начинать с применения 100 мг в сутки; дозу повышать постепенно – каждую неделю на 100 мг.

Обычная доза лекарственного средства составляет 10–20 мг/кг массы тела в сутки (в несколько приемов).

Возраст ребенка	Суточная доза
5–10 лет	400–600 мг (за 2–3 приема)
10–15 лет	600–1000 мг (за 2–5 приемов)

Детям с 15 лет – дозировка как у взрослых.

Если возможно, карбамазепин следует назначать как монотерапию, но в случае применения с другими лекарственными средствами также рекомендуется режим постепенного повышения дозы препарата.

При назначении карбамазепина дополнительно к текущей противоэпилептической терапии дозу следует постепенно повышать, не изменяя дозы текущего(их) применяемого(ых) противоэпилептического(их) препарата(ов) или, в случае необходимости, корректируя ее.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах

Диапазон доз – от 400 до 1600 мг в сутки; обычно – от 400 до 600 мг в сутки, разделенных на 2–3 приема. При остром маниакальном состоянии рекомендуется достаточно быстрое повышение дозы, тогда как с целью обеспечения оптимальной толерантности в рамках поддерживающей терапии при биполярных расстройствах рекомендуется постепенное повышение малыми дозами.

Синдром алкогольной абстиненции

Средняя доза – по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить (до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинать комбинацией лекарственного средства с седативно-снотворными препаратами (например, с клонитазолом, хлордиазепоксидом), следуя вышеприведенным указаниям по дозировке. После завершения острой фазы применение лекарственного средства можно продолжать как монотерапию.

Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная). Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва

Начальная доза лекарственного средства составляет 200–400 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки для пациентов пожилого возраста). Ее следует медленно повышать до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3–4 раза в сутки). Для большинства пациентов доза лекарственного средства 200 мг 3 – 4 раза в сутки является достаточной для поддержания безболезненного состояния. В некоторых случаях может быть необходима суточная доза 1600 мг. После исчезновения болевых ощущений дозу постепенно снижать до минимальной поддерживающей.

Дети.

Детям, учитывая более быструю элиминацию карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз лекарственного средства (из расчета на килограмм массы тела) по сравнению со взрослыми. Таблетки Карбамазепин-Дарница можно принимать детям с 5 лет.

Передозировка.

Симптомы. Симптомы и жалобы, возникающие при передозировке, обычно отражают поражение центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

ЦНС: угнетение функций ЦНС; дезориентация, угнетенный уровень сознания, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома; затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм,

атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позже), судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия, иногда – артериальная гипертензия, нарушение проводимости с расширением комплекса QRS; синкопе, связанное с остановкой сердца, сопровождающееся потерей сознания.

Желудочно-кишечный тракт: рвота, задержка пищи в желудке, снижение моторики толстой кишки.

Костно-мышечная система: сообщалось об отдельных случаях рабдомиолиза, связанного с токсическим влиянием карбамазепина.

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия, задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным по действию к антидиуретическому гормону.

Изменения со стороны лабораторных показателей: гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, гипергликемия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.

Лечение. Специфический антидот отсутствует. Вначале лечение должно основываться на клиническом состоянии больного; показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме крови для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки.

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, прием активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, тщательная коррекция электролитных расстройств.

Особые рекомендации. При развитии артериальной гипотензии показано внутривенное введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение следует подбирать индивидуально; при развитии судорог – введение бензодиазепинов (например, диазепама) или других противосудорожных средств, например фенобарбитала (с осторожностью из-за повышенного риска развития угнетения дыхания) или паральдегида; при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) – ограничение введения жидкости, медленная осторожная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. Эти меры могут быть полезными для предотвращения отека мозга.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза и перитонеального диализа.

Необходимо предусмотреть возможность повторного усиления симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после его начала, что обусловлено замедленным всасыванием лекарственного средства.

Побочные реакции.

В начале лечения карбамазепином или при применении очень большой начальной дозы лекарственного средства или при лечении пациентов пожилого возраста часто возникают определенные типы нежелательных реакций, например со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, общая слабость, диплопия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) или аллергические кожные реакции.

Дозозависимые нежелательные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы лекарственного средства. Развитие нежелательных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки лекарственного средства или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня активного вещества в плазме крови и распределить суточную дозу лекарственного средства на более мелкие (например, на 3–4) отдельные дозы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – нарушения внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или артериальная гипотензия; очень редко – брадикардия, аритмия, атриовентрикулярная блокада с синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболия (например, эмболия сосудов легких).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения; часто – тромбоцитопения, эозинофилия; редко – лейкоцитоз, лимфаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко – агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластная анемия, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: редко – мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией; признаками, напоминающими лимфому; артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (деструкция и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), которые встречаются в различных комбинациях. Могут быть нарушения со стороны других органов (например, печени, легких, почек, поджелудочной железы, миокарда, толстой кишки); очень редко – асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – аллергический дерматит, крапивница, иногда в тяжелой форме; редко – эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко – системная красная волчанка, зуд; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона (в некоторых странах Азии также сообщалось об этом нежелательном явлении с частотой возникновения «редко»), токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узелковая эритема, гиперемия, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, повышенная потливость, усиленное выпадение волос, гирсутизм.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: редко – мышечная слабость, очень редко – артралгия, мышечная боль, спазмы мышц, нарушения костного метаболизма (снижение уровня кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови, что может привести к остеомалации или остеопорозу).

Со стороны репродуктивной системы: очень редко – половая дисфункция/импотенция/эректильная дисфункция, нарушения сперматогенеза (со снижением количества/подвижности сперматозоидов).

Общие нарушения: очень часто – общая слабость.

Лабораторные показатели: очень часто – повышение уровня ГГТ (вызванное индукцией печеночных ферментов), которое обычно не имеет клинической значимости; часто – увеличение уровня щелочной фосфатазы в крови; нечасто – увеличение уровня трансаминаз; очень редко – увеличение внутриглазного давления, увеличение уровня холестерина в крови, увеличение уровня липопротеинов высокой плотности, увеличение уровня триглицеридов в крови, изменение показателей функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (FT₄, T₄, T₃) и повышение уровня тиреостимулирующего гормона, что, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями; увеличение уровня пролактина в крови, гипогаммаглобулинемия.

Побочные реакции на основе спонтанных сообщений (частота неизвестна)

Нижеприведенные побочные реакции были получены при пострегистрационном применении лекарственного средства из спонтанных сообщений и литературных источников информации. Поскольку сообщения спонтанные, невозможно установить точное количество пациентов и достоверно оценить частоту возникновения побочных реакций, поэтому их частоту классифицируют как «неизвестно».

Инфекционные и паразитарные заболевания: реактивация вируса герпеса человека VI типа.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: недостаточность костного мозга.

Со стороны нервной системы: седативный эффект, ухудшение памяти.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: колит.

Со стороны иммунной системы: медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), лихеноидный кератоз, онихомадез.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: переломы.

Отклонения результатов лабораторных и инструментальных исследований: снижение минеральной плотности костной ткани.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2 или по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.