

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**28.03.2014 № 226**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/9471/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**13.12.2017 № 1586**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**КАРБАМАЗЕПІН-ФС**  
**(CARBAMAZEPINE-PS)**

**Склад:**

*діюча речовина:* карбамазепін;

1 таблетка містить 200 мг карбамазепіну;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду.  
Код АТС N03A F01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Епілепсія:
  - складні або прості парціальні судомні напади (із втратою або без втрати свідомості) із вторинною генералізацією або без неї;
  - генералізовані тоніко-клонічні судомні напади;
  - змішані форми судомних нападів.

Застосовується як монотерапія, 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.**

- Підвищена чутливість до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад, трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату;
- атріовентрикулярна блокада;
- наявність в анамнезі епізодів пригнічення кісткового мозку;
- печінкова порфірія (наприклад, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри) в анамнезі;

- у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

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

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

Перед початком лікування пацієнти, які належать до китайської етнічної групи Хан, або пацієнти тайського походження повинні, у разі можливості, пройти обстеження на наявність HLA-B\*1502, оскільки цей алель може спровокувати розвиток тяжкого карбамазепін-асоційованого синдрому Стівенса-Джонсона.

### ***Епілепсія.***

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

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

### ***Дорослі і діти старше 15 років.***

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

### ***Пацієнти літнього віку.***

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози Карбамазепіну-ФС слід підбирати з обережністю.

### ***Діти від 5 років.***

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

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

Діти віком від 5 до 10 років – 400-600 мг/добу (за 2-3 прийоми).

Діти віком від 10 до 15 років – 600–1000 мг/добу (за 3-5 прийомів).

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

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

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

### ***Алкогольний абстинентний синдром.***

Середня доза становить по 200 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад, до дози по 400 мг 3 рази на добу). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинати комбінацією Карбамазепіну-ФС із седативно-снودійними препаратами (наприклад, з клOMETIAZOлом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищевказаних рекомендацій щодо дозувань. Після завершення гострої фази лікування Карбамазепіном-ФС можна продовжувати у вигляді монотерапії.

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

Початкова доза Карбамазепіну-ФС 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 препарату по 200 мг 3-4 рази на добу достатня для підтримки безболісного стану. У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату 1600 мг. Після припинення больових відчуттів дозу поступово знижувати до мінімальної підтримуючої.

### ***Побічні реакції.***

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

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

*З боку нервової системи:* запаморочення, атаксія, седативний ефект, сонливість, загальна слабкість, головний біль, диплопія, порушення акомодатії зору (наприклад, затуманення зору), аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм, орофасціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад, дизартрія або нерозбірливе мовлення), погіршення пам'яті, хореоатетодні розлади, периферична невропатія, парестезії, м'язова слабкість та симптоми парезу, порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром.

*Психічні розлади:* галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, неспокій, агресивна поведінка, ажитація, сплутаність свідомості, активація психозу.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алергічний дерматит, кропив'янка, іноді у тяжкій формі, ексfolіативний дерматит, еритродермія, системний червоний вовчак, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, випадання волосся, гірсутизм, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ліхеноїдний кератоз, оніхомадезис.

*З боку системи кровотворення:* недостатність кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, лімфаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, істинна еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз і, можливо, гемолітична анемія.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (внаслідок індукції цього ферменту у печінці), що зазвичай не має клінічного значення; підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівня трансаміназ, гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, жовтяниця, гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

*З боку травної системи:* нудота, блювання, сухість у роті, діарея або запор, біль у животі, глосит, стоматит, панкреатит, коліт.

*З боку імунної системи:* медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS); мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з пропасницею, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією та зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових протоків), що зустрічаються у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка), асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк.

*З боку серцево-судинної системи:* порушення внутрішньосерцевої провідності, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, брадикардія, аритмії, AV-блокада з непритомністю, циркуляторний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби, тромбоз, тромбоемболія (наприклад, емболія судин легень).

*З боку ендокринної системи та обміну речовин:* набряки; затримка рідини; збільшення маси тіла; гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного за дією до антидіуретичного гормону, що рідко призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості та неврологічними порушеннями; підвищення рівня пролактину, що супроводжується або не супроводжується такими проявами, як галакторея, гінекомастія; зміни показників функції щитовидної залози – зниження рівня L-тироксину (FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-ОН-холекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомалачії/остеопорозу, зниження мінеральної щільності кісткової тканини; в окремих випадках – підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів.

*З боку сечостатевої системи:* інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад, альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини/азотемія), часте сечовипускання, затримка сечі, статеві дисфункції/імпотенція, порушення сперматогенезу (зі зниженням кількості/рухливості сперматозоїдів).

*З боку органів зору:* помутніння кришталіка, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньо- очного тиску.

*З боку органів слуху та рівноваги:* розлади слуху, у т. ч. шум/дзвін у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, зміна сприйняття висоти звуку.

*З боку скелетно-м'язової системи:* артралгії, м'язовий біль або спазми м'язів, переломи.

*З боку органів дихання:* реакції гіперчутливості з боку легенів, що характеризуються пропасницею, задишкою, пневмонітом або пневмонією.

*Інфекції та інвазії:* реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

*Загальні порушення:* втомлюваність.

*Лабораторні дослідження:* гіпогаммаглобулінемія.

## **Передозування.**

*Симптоми.*

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

*Центральна нервова система:* пригнічення функцій центральної нервової системи; дезорієнтація, пригнічений рівень свідомості, сонливість, збудження, галюцинації, кома; затуманення зору, нерозбірливе мовлення, дизартрія, ністагм, атаксія, дискінезія, гіперрефлексія (спочатку), гіпорerefлексія (пізніше); судоми, психомоторні розлади, міоклонус, гіпотермія, мідріаз.

*Дихальна система:* пригнічення дихання, набряк легенів.

*Серцево-судинна система:* тахікардія, гіпотензія, іноді гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості.

*Травна система:* блювання, затримка проходження їжі зі шлунка, зниження моторики товстої кишки.

*Скелетно-м'язова система:* рабдоміоліз, що пов'язано з токсичним впливом карбамазепіну.

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

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

*Лікування.*

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

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

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

*Особливі рекомендації.*

При розвитку гіпотензії показане внутрішньовенне введення дофаміну або добутаміну; при розвитку порушень ритму серця лікування підбирати індивідуально; при розвитку судом – введення бензодіазепінів (наприклад, діазепаму) або інших протисудомних засобів, наприклад, фенобарбіталу (з обережністю, у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку пригнічення дихання) або паральдегіду; при розвитку гіпонатріємії (водної інтоксикації) – обмеження введення рідини, повільна обережна внутрішньовенна інфузія 0,9 % розчину натрію хлориду. Ці заходи можуть бути корисними для запобігання набряку мозку.

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

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

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

Лікування Карбамазепіном-ФС вагітних жінок, хворих на епілепсію, слід здійснювати з особливою обережністю.

Для жінок репродуктивного віку Карбамазепін-ФС слід, при можливості, застосовувати у режимі монотерапії, оскільки частота вроджених аномалій плода у жінок, яким проводили комбіновану терапію протиепілептичними засобами, вища, ніж у тих, які отримували кожен із цих засобів у вигляді монотерапії.

Слід призначати мінімальну ефективну дозу Карбамазепіну-ФС. Рекомендується регулярний контроль рівня активної речовини у плазмі крові.

Якщо жінка, яка приймає Карбамазепін-ФС, завагітніла, планує вагітність або якщо питання про призначення Карбамазепіну-ФС постає у період вагітності, необхідно ретельно зважити очікувані переваги терапії порівняно з можливим ризиком, особливо у перші три місяці вагітності.

У період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання буде загрожувати здоров'ю як матері, так і плода.

Пацієнткам слід надавати інформацію про можливе підвищення ризику вад розвитку та можливість пройти антенатальну діагностику.

Відомо, що діти, які народжуються у матерів, хворих на епілепсію, частіше від інших схильні до порушень внутрішньоутробного розвитку, включаючи вади розвитку.

Повідомлялося про те, що карбамазепін, як і всі інші протиепілептичні засоби, здатний підвищувати ризик виникнення цих порушень, хоча остаточного підтвердження до цього часу немає. Є поодинокі повідомлення про випадки уроджених захворювань і вад розвитку, включаючи розщеплення хребта (spina bifida), та інші аномалії розвитку, такі як краніофасціальні дефекти, кардіоваскулярні мальформації, гіпоспадія та аномалії розвитку різних систем організму, асоційовані із застосуванням карбамазепіну.

*Нагляд та профілактика.* Відомо, що у період вагітності розвивається дефіцит фолієвої кислоти. Протиепілептичні засоби можуть посилювати цей дефіцит. Це може сприяти збільшенню частоти вроджених дефектів у дітей, які народилися у жінок, які приймали протиепілептичні засоби. Тому до і під час вагітності рекомендується додаткове приймання фолієвої кислоти.

*Новонароджені.* З метою профілактики підвищеної кровоточивості у новонароджених жінкам в останні тижні вагітності, а також новонародженим рекомендується призначати вітамін К<sub>1</sub>.

Описано кілька випадків судомних нападів та/або пригнічення дихання у новонароджених, матері яких приймали карбамазепін та інші протисудомні препарати. Крім того, у зв'язку з прийомом препаратів карбамазепіну матерями, повідомлялося також рідко про випадки блювання, діареї та/або зниженого апетиту у новонароджених. Можливо, ці реакції є проявом у новонароджених синдрому відміни.

*Годування груддю.* Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % від концентрації у плазмі крові). Тому слід співставити переваги і можливі небажані наслідки грудного годування при терапії Карбамазепіном-ФС. Матері, які приймають Карбамазепін-ФС, можуть годувати своїх дітей груддю, але за умови, що за дитиною буде встановлено нагляд щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

### ***Діти.***

Дітям з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну може бути необхідним застосування вищих доз препарату (із розрахунку на кілограм маси тіла) порівняно з дорослими. Карбамазепін-ФС можна застосовувати дітям з 5 років.

### ***Особливості застосування.***

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

Карбамазепін-ФС зазвичай неефективний при малих нападах (*petit mal*, абсанс) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів може виникнути у пацієнтів з атипovими абсансами.

Слід з обережністю застосовувати Карбамазепін-ФС для лікування пацієнтів зі змішаними формами судомних нападів, включаючи абсанси (типові та атипovі). За таких обставин Карбамазепін-ФС може провокувати напади. Якщо це станеться, препарат необхідно відмінити.

Збільшення частоти нападів може мати місце під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

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

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

Якщо під час лікування відзначений низький рівень кількості лейкоцитів або тромбоцитів (або має місце тенденція до їх зниження), слід уважно спостерігати за станом пацієнта і показниками розгорнутого клінічного аналізу крові. Лікування препаратом Карбамазепін-ФС необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад, гарячкою або болем у горлі. Якщо виявлено ознаки значного пригнічення кісткового мозку, Карбамазепін-ФС потрібно відмінити.

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

### ***Серйозні дерматологічні реакції.***

Серйозні дерматологічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) або синдром Лайєлла, при застосуванні карбамазепіну виникають дуже рідко. Пацієнти з

серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю і мати летальний характер. Більшість випадків розвитку ССД або синдрому Лайєлла відзначаються протягом перших кількох місяців лікування карбамазепіном. При розвитку ознак і симптомів, які свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад, ССД або синдром Лайєлла), прийом препарату Карбамазепін-ФС слід негайно припинити і призначити альтернативну терапію.

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

Зв'язок з (HLA)-B\*1502. Ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД або синдромом Лайєлла, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA) алеля (HLA)-B\*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад, Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B\*1502.

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до групи ризику, перед початком лікування Карбамазепін-ФС слід провести тестування на наявність алеля (HLA)-B\*1502. Якщо аналіз пацієнта на наявність алеля (HLA)-B\*1502 дає позитивний результат, то лікування препаратом Карбамазепін-ФС розпочинати не слід, якщо тільки переваги такого лікування не перевищують ризику. Пацієнти, які пройшли обстеження та отримали негативний результат щодо (HLA)-B\*1502, мають низький рівень розвитку ССД, хоча дуже рідко такі реакції можуть ще зустрічатися.

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

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

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

Зв'язок з (HLA)-A\*3101. Лейкоцитарний антиген людини (HLA)-A\*3101 може бути фактором ризику розвитку побічних реакцій з боку шкіри, таких як ССД, синдром Лайєлла, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, макулопапульозний висип. Тому при виявленні наявності алеля (HLA)-A\*3101 від застосування препарату слід утриматись.

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

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

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

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

*Гіперчутливість.* Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи множинні реакції гіперчутливості, з локалізацією у шкірі, печінці, кровотворних органах та лімфатичній системі або інших органах, у поєднанні або окремо, у межах системної реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

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

При застосуванні карбамазепіну і фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості. Загалом при появі ознак і симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату Карбамазепін-ФС слід негайно припинити.

*Функція печінки.* Перед призначенням Карбамазепіну-ФС та у процесі лікування необхідне дослідження функції печінки, особливо у пацієнтів, в анамнезі яких є відомості про захворювання печінки, а також у пацієнтів літнього віку. При загостренні існуючих порушень функції печінки або при проявах активної фази захворювання печінки Карбамазепін-ФС слід негайно відмінити.

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 показником для відміни карбамазепіну.

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

*Функція нирок.* Перед початком лікування Карбамазепіном-ФС і періодично у процесі терапії рекомендується проводити оцінку функції нирок та визначення загального аналізу сечі та рівня сечовини у крові.

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

*Антихолінергічні ефекти.* Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Тому пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі у разі застосування препарату повинні перебувати під пильним наглядом.

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

Наявні окремі свідчення про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Мета-аналіз даних, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, показав невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну. Тому пацієнтів необхідно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо потрібно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які доглядають за



пацієнтами) слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

**Ендокринні ефекти.** Карбамазепін-ФС може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону. Це може чинити негативний вплив на надійність пероральних контрацептивних препаратів, призвести до рецидиву симптомів або проривних кровотеч чи кров'янистих виділень. Пацієнтки, які приймають карбамазепін і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або жінкам репродуктивного віку у період лікування Карбамазепіном-ФС слід застосовувати альтернативні методи запобігання вагітності.

Є окремі повідомлення про порушення чоловічої фертильності та/або порушення сперматогенезу.

**Гіпотиреозидизм.** Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв'язку з цим необхідним є збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози у пацієнтів з гіпотиреозидизмом.

**Моніторинг рівня препарату у плазмі крові.** Хоча взаємозв'язок між величиною дози препарату і рівнем карбамазепіну у плазмі крові, а також між рівнем карбамазепіну у плазмі крові і його клінічною ефективністю або переносимістю дуже незначний, регулярне визначення рівня карбамазепіну може виявитися корисним у таких ситуаціях: при різкому підвищенні частоти нападів, перевірці комплаєнсу пацієнта, у період вагітності, при лікуванні дітей або підлітків, при підозрі на порушення всмоктування препарату, при підозрі на розвиток токсичних реакцій у випадку, коли пацієнт приймає кілька лікарських засобів.

**Зниження дози та відміна препарату.** Раптова відміна препарату Карбамазепін-ФС може спровокувати судомні напади. При необхідності різкої відміни лікування Карбамазепіном-ФС пацієнтів з епілепсією перехід на інший протиепілептичний препарат повинен відбуватися на тлі терапії відповідним лікарським препаратом (наприклад, діазепам, який вводиться внутрішньовенно або ректально, або фенітоїн, який вводиться внутрішньовенно).

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Здатність пацієнта, який приймає Карбамазепін-ФС, 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 механізмами пацієнту слід бути обережним або утримуватись від цього виду діяльності.

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

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) є основним ферментом, який забезпечує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування з Карбамазепіном-ФС інгібіторів CYP3A4 може призвести до підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може спричинити появу побічних реакцій. Сумісне застосування індукторів CYP3A4 може призвести до прискорення метаболізму карбамазепіну і, таким чином, до можливого зниження концентрації карбамазепіну у плазмі і зменшення вираженості терапевтичного ефекту.

Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

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

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіол-похідних із карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Оскільки Карбамазепін-ФС має структурну схожість із трициклічними антидепресантами, його не слід призначати у комбінації з інгібіторами MAO; перед призначенням

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

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

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призвести до появи побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), у цих випадках слід коригувати дозу Карбамазепіну-ФС і/або контролювати рівень карбамазепіну у плазмі крові при одночасному застосуванні з такими препаратами: верапаміл, дилтіазем, декстропропосифен, ібупрофен, циметидин, омепразол, дезипрамін, вілоксазин, флуоксетин, флувоксамін, тразодон, пароксетин, ацетазоламід, даназол, нікотинамід (у дорослих, тільки у високих дозах); нефазодон, макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин, тролеандоміцин, джозаміцин, кларитроміцин), ципрофлоксацин; азоли (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол); терфенадин, лоратадин, інгібітори протеаз, ритонавір, стирипентол, вігабатрин, оланзапін, ізоніазид, оксибутинін, дантролен, тиклопідин, грейпфрутовий сік.

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

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

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій, дозування Карбамазепіну-ФС необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо Карбамазепін-ФС приймати одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід та вальпромід.

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

Фенобарбітал, метсуксимід, фенсуксимід, окскарбазепін, фенітоїн (для уникнення інтоксикації фенітоїном та субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну рекомендовано скорегувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові до 13 мікрограм/мл перед початком лікування карбамазепіном), фосфенітоїн, примідон, клоназепам (хоча дані щодо нього суперечливі), теofilін, амінофілін, рифампіцин, цисплатин або доксорубіцин, ізотретиноїн, препарати лікарських трав, які містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту карбамазепіну. Відповідно дозу препарату Карбамазепін-ФС необхідно відкоригувати.

При одночасному застосуванні з фелбаматом можливе зменшення концентрації карбамазепіну у сироватці крові, пов'язане з підвищенням концентрації карбамазепін-епоксиду, при цьому можливе зниження концентрації у сироватці фелбамату.

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

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

Карбамазепін може знизити концентрацію у плазмі крові або зменшити і навіть повністю нівелювати ефекти деяких препаратів. Може бути необхідною корекція доз таких препаратів: клобазам, клоназепам, етосуксимід, фелбамат, примідон, окскарбазепін, ламотриджин, зонисамід, тіагабін, топірамаат, вальпроєва кислота; алпразолам, мідазолам; кортикостероїди (наприклад, преднізолон, дексаметазон); циклоспорин, еверолімус; такролімус, сіролімус; доксициклін, рифабутин; метадон, парацетамол, феназон (антипірін), трамадол; теofilін; пероральні антикоагулянти (варфарин, фенпрокумон, дикумарол, аценокумарол); бупропіон, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін); клозапін, галоперидол, бромперидол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, арипіпразол, паліперидон, зипразидон; інгібітори протеази при противірусній терапії (індинавір, ритонавір, саквінавір); блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину – фелодипін, ісрадіпін), дигоксин; аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадин; ітраконазол, вориконазол, апрепітант, празиквантел, альбендазол, іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус, левотироксин, продукти які мають у своєму складі

естрогени та/або прогестерони (необхідний підбір альтернативних методів контрацепції); тадалафіл, бупренорфін, гестринон, тиболон, тореміфен, міансерин, сертралін.

Є повідомлення про те, що на тлі застосування карбамазепіну рівень фенітоїну у плазмі крові може як підвищуватися, так і знижуватися, а рівень мефенітоїну – підвищуватися (в окремих випадках).

*Комбінації, які слід брати до уваги.*

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

При сумісному застосуванні карбамазепіну і парацетамолу (ацетамінофену) можливе зниження біодоступності останнього. Тривале застосування карбамазепіну із парацетамолом (ацетамінофеном) може спричинити розвиток гепатотоксичності.

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

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

Одночасне застосування карбамазепіну з деякими діуретичними засобами (гідрохлоротіазидом, фуросемідом) може призводити до гіпонатріємії, що супроводжується клінічними проявами.

Карбамазепін може протидіяти ефектам недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад, панкуронію). У випадку застосування такої комбінації лікарських засобів може виникнути необхідність підвищення дози вказаних міорелаксантів; слід уважно спостерігати за пацієнтами, оскільки можливе більш швидке, ніж очікувалося, припинення дії міорелаксантів. Карбамазепін-ФС, як і інші психотропні засоби, може знижувати переносимість алкоголю. У зв'язку з цим пацієнтам рекомендується відмовитися від вживання алкоголю.

*Вплив на серологічні дослідження.* Карбамазепін може дати хибно позитивний результат ВЕРХ аналізу для визначення концентрації перфеназину. Карбамазепін і карбамазепін-10,11-епоксид можуть дати хибно позитивний результат імунологічного аналізу за методикою поляризованої флюоресценції для визначення концентрації трициклічних антидепресантів.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Карбамазепін-ФС має протисудомну (протиепілептичну) і помірну антидепресивну (тимолетичну) і нормотимічну дію.

Спектр активності карбамазепіну як протиепілептичного лікарського засобу охоплює: парціальні напади (прості і складні) із вторинною генералізацією та без неї; генералізовані тоніко-клонічні судомні напади, а також комбінації вказаних типів нападів.

Механізм дії карбамазепіну – активної речовини препарату Карбамазепін-ФС – з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Цілком можливо, що головним механізмом дії препарату може бути запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у депольаризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів, яка залежить від тривалості застосування та вольтажу.

У той час як зниження вивільнення глутамату і стабілізація мембран нейронів може пояснити протисудомну дію препарату, антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після орального застосування карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і відносно повільно. Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 12 годин. Не відзначається клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування активної речовини після застосування різних лікарських форм

препарату для прийому внутрішньо. Після одноразового прийому внутрішньо препарату, що містить 400 мг карбамазепіну, середнє значення  $C_{\max}$  незміненої активної речовини досягає близько 4,5 мкг/мл.

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

Рівноважні концентрації препарату 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 застосовуються одночасно), а також від стану пацієнта, дози препарату і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості пацієнтів ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрація карбамазепін-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) досягає приблизно 30 % від концентрації карбамазепіну.

Біодоступність різних препаратів карбамазепіну може відрізнятися; така властивість дозволяє уникнути зміни лікарської форми, що може призвести до зниження ефекту при застосуванні лікарського засобу або ризику появи епілептичних нападів на тлі прийому лікарського засобу або появи надмірних побічних ефектів.

*Розподіл.* Зв'язування карбамазепіну з білками плазми крові досягає 70-80 %. Концентрація незміненого карбамазепіну у спинномозковій рідині і слині пропорційна до частки активної речовини, не зв'язаної з білками крові (20-30 %).

Проникає у грудне молоко (25-60 % від рівня карбамазепіну у плазмі крові) і через плацентарний бар'єр. Умовний об'єм розподілу становить 0,8-1,9 л/кг.

*Метаболізм.* Карбамазепін метаболізується у печінці, переважно епоксидним шляхом, з утворенням кількох метаболітів: 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югати з глюкуроною кислотою, моногідроксильовані похідні, а також N-глюкуроніди. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну у карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4.

*Виведення.* Після одноразового прийому препарату період напіввиведення незміненого карбамазепіну ( $T_{1/2}$ ) становить у середньому приблизно 36 годин, а після повторного застосування препарату – у середньому 16-24 години (внаслідок аутоіндукції ферментів метаболізму) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9-10 годин. Після одноразового прийому внутрішньо 400 мг карбамазепіну 72 % прийнятої дози виводиться із сечею і 28 % – з калом. Приблизно 2 % прийнятої дози виводяться з сечею у вигляді незмінного карбамазепіну, приблизно 1 % – у вигляді фармакологічно активного 10,11-епоксидного метаболіту.

*Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.*

У дітей внаслідок швидшої елімінації карбамазепіну для підтримання терапевтичних концентрацій препарату може знадобитися застосування більш високих доз карбамазепіну з розрахунку мг/кг маси тіла порівняно з дорослими.

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

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

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці у місці, недоступному для дітей, при температурі нижче 25 °С.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

**Місцезнаходження.**

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

**Дата останнього перегляду. 13.12.2017**

*У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.*