

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України 28.08.2017 № 971
Рестраційне посвідчення
№ UA/6364/01/01

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ
(CARBAMAZEPIN-ASTRAPHARM)

Склад: діюча речовина: carbamazepine;

1 таблетка містить карбамазепіну 200 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, натрію проскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

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

Механізм дії карбамазепіну з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Встановлено, що головним механізмом дії препарату є запобігання повторному утворенню натрієзалежних потенціалів дії у деполаризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату в основному зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, тоді як антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

При застосуванні карбамазепіну як монотерапії пацієнтам з епілепсією (особливо дітям) було відзначено психотропну дію, 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. У ході інших досліджень було відзначено позитивний вплив карбамазепіну 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, препарат слід застосовувати для полегшення нейрогенного болю при різних станах, у тому числі при сухоті спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постстерептичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції препарат підвищує поріг судомної готовості (який при цьому стані знижений) і зменшує вираженість клінічних проявів синдрому, таких як збудливість, тремор, порушення ходи. У хворих на нецукровий діабет центрального генезу препарат зменшує діурез і відчуття спраги.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після прийому внутрішньо карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і дещо повільно. Після разового прийому звичайної таблетки 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 звичайної таблетки, що містить 400 мг карбамазепіну, середнє значення C_{max} незміненої активної речовини досягає близько 4,5 мкг/мл. Біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну для перорального прийому, як було показано, лежить у межах 85-100 %.

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 застосовують одночасно), а також від стану пацієнта, дози препарату і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значенє 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 змінюватися; щоб уникнути ефекту зниження біодоступності, ризику появи судом або надмірних побічних ефектів, може бути доцільно не змінювати препарат на інший.

Розподіл. За умови повної абсорбції карбамазепіну уявний 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 незміненої речовини в спинномозковій рідині та слині відображає частку речовини, не зв'язаної з білками плазми крові (20-30 %). Концентрація карбамазепіну у грудному молоці становить 25-60 % 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 з глюкуроновою кислотою. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну у карбамазепіну-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4. Унаслідок цих метаболічних реакцій утворюється також і «малий» метаболіт – 9-гідрокси-метил-10-карбоміолакридан. 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 моногідроксислатних похідних, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється з участю уридилдифосфат-глюкуронзилтрансферази (UGT2B7).

Виведення. Після одноразового прийому препарату внутрішньо період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому 36 годин, а після повторного прийому препарату – у середньому 16-24 години (внаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад фенітоїн, фенobarбітал), 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 епоксиду.

Після разового перорального прийому карбамазепіну у дозі 400 мг 72 % прийнятої дози виводиться із сечею, а 28 % – з калом. Майже 2 % прийнятої дози виводиться із сечею у вигляді незміненого препарату 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 препарату може бути потрібним застосування більш високих доз карбамазепіну з розрахунку мг/кг маси тіла порівняно з дорослими.

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

Пацієнти з порушеною функцією нирок або печінки. Даних про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів з порушеннями функцій нирок або печінки поки що немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ можна застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

- Гострі маніакальні стани; підтримувальна 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 зягоклоткового нерва.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських засобів (таких як трициклічні антидепресанти), або до будь-якого іншого компонента препарату. Атриовентрикулярна блокада.

Пригнічення кісткового мозку в анамнезі.

Печінкова порфірія (наприклад гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри) в анамнезі.

Одночасне застосування 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 спричиняти підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у 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 концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються CYP3A4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікросомальна епоксид-гідроліза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолопохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідроліази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

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

Аналегетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні засоби: стирепентол, вігабатрин.

Протизабрижкої засоби: азолі (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

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

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань травного тракту: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

Препарати, які можуть підвищувати (ув'язнити) 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, диплопію), дозування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ необхідно відповідно коригувати та/

або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ приймати одночасно з такими препаратами як локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валоксамід та валпроамід.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Може бути необхідною корекція дози препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

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

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протистматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

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

Медоїхи може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ. Відповідно дозу препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ необхідно відкоригувати.

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

Вплив препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.

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

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

Антибіотики: доксіциклін, рифабутин.

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

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

Протипілюватні засоби: аспіринат.

Протиепілептичні препарати: клоназам, клоназепам, етосуксимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідон, тіагібан, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Повідомлялось як про підвищення рівня фенітоїну у плазмі крові внаслідок дії карбамазепіну, так і про його зниження та про поодинокі випадки збільшення рівня фефенітоїну у плазмі крові.

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосамід, лапатиніб, темсиролімус.

Нейролетичні препарати: клозапін, галоперидол та бромперидол, оланзапін, кветіапін, рisperидон, zipразидон, арипіпразол, паліперидон.

Протівірусні препарати: інгібітори протеази для лікування ВІЛ (наприклад індінавір, ритонавір, саквінавір).

Анкіолітики: алпрозолам, мідазолам.

Бронходилататори або протистматичні препарати: теофілін.

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

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцевіх каналів (група дигідропіридину), наприклад фелодипін, ісрадіпін, дігоскін, хінідин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадил.

Кортикостероїди: (зокрема, 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 препаратів, які вимагають окремого розгляду.

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

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

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

Комбінована терапія препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ та деякими діуретиками (гідрохлоротидиз, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії. Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих препаратів, а пацієнти потребують ретельного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нервової з'язової блокади.

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

Протипоказана взаємодія.

Оскільки карбамазепін структурно близький до трициклічних антидепресантів, КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (MAO); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору MAO (щонайменше за 2 тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Вплив на серологічні дослідження.

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

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

Особливості застосування.

КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 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 препарати в анамнезі, та пацієнтів з 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-АСТРАФАРМ проявляє легку антихолінергічну активність, тому пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском слід попередити та проконсультувати щодо можливих факторів ризику.

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

Препарат 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 препарату пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії; однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при прийманні препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ. Загальний ризик для хворих, які не отримували терапії, становить 4,7 особи/1 000 000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1 000 000 на рік – для розвитку апластичної анемії.

Пацієнтам потрібно інформувати про ранні ознаки токсичності та симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних та печінкових реакцій.

Пацієнта слід попередити, що у випадку появи таких реакцій як жар, ангіна, шкірні висипання, виразки у ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура слід негайно звернутися до лікаря.

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта підлягає ретельному моніторингу та потрібно здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Відзначалось тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку з прийомом препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ. Однак у більшості випадків ці явища були тимчасовими і не свідчили 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 Лайєлла, та синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати летальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН відзначаються протягом перших

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

Інші дерматологічні реакції.

Можливий також розвиток макрокупирунущих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольованої макулярної або макулопапулезної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при постійному дозуванні, так і після зниження дози препарату. Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відізнати від легких скороминучих реакцій, пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату у разі, якщо з його продовженням реакція погіршиться. Наявність у пацієнта алелія HLA-A* 3101 пов'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапулезні висипання). Однак не було встановлено, що наявність (HLA)-В*1502 може свідчити про ризик виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

Гіперчутливість. КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдольфмою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зниження жовчаних протоків (включаючи руйнування та зниження внутрішньожовчаних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

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

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

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

При появі ознак, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід негайно припинити.

Напад. КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може спровокувати напади. У разі провокування нападів застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід негайно припинити.

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

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

Деякі показники лабораторних аналізів, за допомогою яких оцінюють функціональний стан

печінки, у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гамма-глутамілтрансфераза (ГТТ). 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 печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратом КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 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 існуючим порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів з супутнім лікуванням лікарськими засобами, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію в крові. Длі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в 1 місяць протягом перших 3 місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежувати кількість вживання води.

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

Антихолінергічні ефекти. КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 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 та у пацієнтів літнього віку – сплутаності свідомості або збудженості.

Суїцидальні думки та поведінка. Було зареєстровані кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протипепіптичні препарати. Дані, отримані у ході досліджень протипепіптичних препаратів, показали 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. Через індукцію ферментів печінки карбамазепін може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону. Це може призвести до зниження ефективності контрацепції, рецидиву симптомів або проривних кровотеч чи кров'яних виділень. Пацієнтки, які приймають КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або для таких пацієнок слід розглянути можливість використання альтернативних негормональних методів контрацепції.

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

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни терапії препаратом пацієнтів з епілепсією перехід на новий протипепіптичний препарат здійснювати на тлі терапії відповідним лікарським засобом (наприклад діазепамом внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

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

Застосування у період вагітності або добування зрудю.

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 те, що карбамазепін, як і більшість протипепіптичних засобів, підвищує частоту даних порушень, однак переконаливі докази у рамках контрольованих досліджень монотерапії карбамазепіном відсутні. Разом з тим повідомлялося про асоціації вані застосуванням препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ порушення внутрішньоутробного розвитку та вроджені вади розвитку, у тому числі про щільну хребта та інші вроджені аномалії, наприклад щелепно-лицьові дефекти, кардіоваскулярні вади розвитку, гіпоспадія та аномалії розвитку різних систем організму.

Слід мати на увазі такі дані:

– застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ вагітним, хворим на епілепсію, які потребують особливої уваги;

– якщо жінка, яка отримує карбамазепін, завагітніла, планує вагітність або під час вагітності з'являється необхідність застосування препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у І триместрі вагітності);

– жінкам репродуктивного віку у разі можливості КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід призначати як монотерапію;

– рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну у плазмі крові;

– пацієнтку потрібно поінформувати про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та слід надавати їм можливість антенатального скринінгу;

– у період вагітності не слід переривати ефективну протипепілітну терапію, оскільки загострення захворювання загрожує життю здоров'ю як матері, так і дитини.

Спостереження та профілактика. Відомо, що у період вагітності можливий розвиток недостатості фолієвої кислоти. Протипепіптичні препарати можуть підвищувати рівень недостатості 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. Відомо кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, кілька випадків блювання, діареї та/або поганого апетиту у новонароджених, що пов'язують із прийомом карбамазепіну та інших протисудомних препаратів.

Годування зрудю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % концентрації у плазмі крові). Переваги годування груддю з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матері, які отримують КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, можуть годувати груддю за тієїумови, що немовля спостерігається стосовно 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-АСТРАФАРМ, 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.

Таблетки КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ застосовують перорально; зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на 2 або 3 прийоми. Препарат можна приймати під час, після їди або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини, наприклад зі 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 може бути спровоковано розвиток тяжких побічних реакцій, таких як шкірні реакції.

Епілепсія

Лікування розпочинають із застосування низької добової дози і поступовим підвищенням дози препарату, яку необхідно відкоригувати з урахуванням потреб кожного пацієнта.

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

Особливо у випадку комбінованої терапії терапевтичні дози слід розрахувати на основі визначення рівня карбамазепіну у плазмі крові та ефективності.

Дорослі. Рекомендована початкова доза препарату 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 препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку через можливу лікарську взаємодію дозу препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ слід підбирати з обережністю.

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

Звичайна доза препарату становить 10-20 мг/кг маси тіла на добу (прийнята за кілька прийомів).

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

Дітям віком від 15 років дозування як у дорослих.

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

При призначенні препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ додатково до поточної протипепіптичної терапії дозу препарату слід поступово підвищувати, не змінюючи дози поточного(их) застосовуваного(их) протипепіптичного(их) препарату(ів) або, у разі необхідності коригуючи її.

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах

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

Синдром алкогольної абстиненції

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

Ідіопатична невралігія трищастого нерва і невралігія трищастого нерва при розсіяному склерозі (типова та атиплова). *Ідіопатична невралігія аязлопаткового нерва*

Початкова доза препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 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 200 мг 3 або 4 рази на добу є достатньою для підтримки безбольового стану. У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ 1600 мг. Після зникнення больових відчуттів дозу поступово знижувати до мінімальної підтримуваної.

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. Таблетки КАРБАМАЗЕПІН-АСТРАФАРМ можна приймати дітям віком від 5 років.

Передозування.

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

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

Дихальна система: пригнічення дихання, набряк легень.

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

Травний 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, гіперлікемія, підвищення м'язової фракції креатинінфосфокінази.

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. Відсутності симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторування функцій серця, пильна корекція електролітичних розладів.

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

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомлялося про неефективність форсованого діурезу і перитонеального діалізу. Необхідно передбачити можливість повторного посилення симптомів передозування на 2-ї і 3-й день після його початку, що зумовлено уповільненим всмоктуванням препарату.

Побічні реакції.

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

Дозалежні небажані реакції зазвичай минають протягом кількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози препарату. Розвиток небажаних реакцій з боку центральної нервової системи може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрації активної речовини у плазмі крові. У таких випадках рекомендується проводити моніторинг рівня активної речовини у плазмі крові та розподілити добову дозу препарату на більш дрібні (наприклад на 3-4) окремі дози.

З боку системи крові: лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, лімфоаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти; агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра термітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: 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 зниження жовчаних протоків (деструкція та зниження внутрішньопечінкових жовчаних 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 менингіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогаммаглобулінемія.

З боку ендокринної системи: 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 остеопенії/остеопорозу; в окремих випадках – підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцериди.

З боку метаболізму: недостатність фолатів, зниження апетиту, гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія та змішана порфірія), негостра порфірія (пізня порфірія шкіри).

З боку психіки: галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, неспокій, агресивність, ажитация, сплутаність свідомості, активація психозу.

З боку нервової системи: запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість, головний біль, диплопія, аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм, орофціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невралгія, паретезіи, м'язова слабкість та парез; дуже рідко – порушення смакових відчуттів, зялопатія нейролептичний синдром, асептичний менингіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дистевзія.

З боку органів зору: порушення акомодації (наприклад затуманення зору), помутніння кришталіка, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку органів слуху: розлади слуху, наприклад дзвін у вухах, підвищення/зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти звуку.

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

З боку дихальної системи: реакції гіперчутливості з боку легень, що характеризуються гарячкою, задиханню, пневмонітом або пневмонією.

З боку травного тракту: нудота, блювання, сухість у роті, діарея або запор, абдомінальний біль, глосит, стоматит, панкреатит.

З боку гепатобілярної системи: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (внаслідок індукції ферменту печінки), що зазвичай не мають клінічного значення; підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівня трансаміназ, гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зниження жовчаних протоків, жовтяниця, гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

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

З боку кістково-м'язової системи: м'язова слабкість, артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення кісткового метаболізму (зни