

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КАРБАМАЗЕПІН
(CARBAMAZEPINE)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: carbamazepine; 5Н-добенз-[b,f]-азепін-5-карбоксамід;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, з плоскою поверхнею, рискою і фаскою;

склад: 1 таблетка містить карбамазепіну - 200 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, желатин харчовий, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат.

Форма випуску. Таблетки.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Карбамазепін має виражений протисудомний (протиепілептичний), помірний антидепресивний (тимолептичний) та нормотимічний вплив. При епілепсії, поряд з позитивною динамікою пароксизмів, карбамазепін поліпшує емоційний стан та підвищує комунікабельність хворих зі змінами особистості, що сприяє їх соціальній реабілітації. Запобігає або значно зменшує частоту епілептичних нападів, призводить до нормалізації ЕЕГ.

Карбамазепін чинить анальгезуючу дію при невралгіях трійчастого нерва, запобігає розвитку пароксизмального болю. Анальгетична дія карбамазепіну при тригемінальній невралгії ґрунтується на зменшенні синаптичної передачі в ядрі трійчастого нерва.

Механізм протисудомної дії карбамазепіну пов'язаний з обмеженням поширення збудження з визначених зон кори головного мозку, зі зменшенням посттетанічного потенціювання у спинному мозку, зі зниженням швидкості проведення по рухових та чутливих нервах, а також з неспецифічним мембраностабілізуючим ефектом.

Психотропна дія карбамазепіну реалізується за рахунок змін у транспорті іонів через клітинну мембрану завдяки підвищенню активності Na-K-АТФази та гальмуванню цАМФ. При цьому не виключений інгібуючий вплив карбамазепіну на нейропередачу в лімбічній системі.

При нецукровому діабеті карбамазепін призводить до швидкої нормалізації (рекомпенсації) водного балансу.

Фармакокінетика. Карбамазепін після потрапляння у шлунок відносно повільно вивільняється із таблетки. Діюча речовина в незмінній формі досягає пікової концентрації в плазмі крові через 4 - 24 год після прийому разової дози. Терапевтична концентрація карбамазепіну в плазмі становить 5 - 12 мкг/мл. 70 - 80 % карбамазепіну зв'язується з білками плазми. Ступінь біодоступності становить 70 - 95 %. Період напіввиведення незміненого карбамазепіну – 26 - 65 год, при тривалому прийомі, внаслідок аутоіндукції мікросомальних ферментів печінки, – зменшується до 16 - 24 год. Біотрансформується в печінці. Основний метаболіт – 10,11-епоксид, що чинить протиепілептичну дію. Виводиться із сечею (72 %) та калом (23 %). Проходить крізь плацентарний та гематоенцефалічний бар'єри, проникає в грудне молоко. Метаболізм карбамазепіну ослаблений у людей літнього віку та дітей.

Контроль за рівнем карбамазепіну необхідно проводити при наявності побічних ефектів, вагітності й одночасному його застосуванні з іншими протисудомними препаратами та лікарськими засобами супутньої терапії.

Показання для застосування. Епілепсія (великі судомні напади, змішані форми епілепсії, фокальні

напади з простою або складною симптоматикою); профілактика нападів при синдромі абстиненції у хворих на хронічний алкоголізм; невралгія (трійчастого нерва, глософарінгеальна та постгерпетична невралгія при діабетичній полінейропатії, гострий ідіопатичний неврит, фантомний біль); пароксизмальна дизартрія та атаксія, тонічні напади, пароксизмальна парестезія та напади болю; психози (маніакально-депресивний психоз, тривожно-ажитована депресія, кататонічне збудження); гостра алкогольна абстиненція; центральний непарціальний нецукровий діабет.

Спосіб застосування та дози. Карбамазепін приймають внутрішньо, під час їжі. Дорослим для лікування епілепсії на початку курсу призначають по 200 мг 1 - 2 рази на добу, хворим літнього віку – по 100 мг (1/2 таблетки) 1 - 2 рази на добу. Далі дозу поступово збільшують до 400 мг 2 - 3 рази на добу до досягнення оптимальної добової дози в межах 800 – 1200 мг. Максимальна доза – 1600 мг/добу.

Дітям дозують із розрахунку 10 - 20 мг/кг маси тіла, що становить для дітей 4 - 12 місяців 100 - 200 мг на добу, 2 - 3 років – 200 - 300 мг на добу, 4 - 7 років – 300 - 500 мг на добу, 8-14 років – 500 - 1000 мг на добу, 15 - 18 років – 800-1200 мг на добу. Добову дозу розподіляють на 2 прийоми.

При лікуванні невралгій різної етіології та больових синдромів карбамазепін приймають у добовій дозі, що становить 200 - 400 мг, яку розподіляють на 2 - 3 прийоми. Дозу поступово підвищують до зникнення болю та призначають по 200 мг 3 - 4 рази на добу протягом 7 - 10 днів. Далі, після поліпшення стану хворого, дозу поступово зменшують до підтримуючої (мінімальної ефективної), що приймають тривалий час.

При синдромі абстиненції середня доза карбамазепіну становить 200 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших декількох днів дозу можна підвищувати до 400 мг 3 рази на добу і поєднувати прийом карбамазепіну із седативно-гіпнотичними препаратами (клометіазол, хлордіазепоксид). Після ослаблення гострої форми можливе продовження лікування карбамазепіном, як основним терапевтичним засобом, аж до зникнення больового синдрому.

При застосуванні для лікування нецукрового діабету середня доза препарату для дорослих становить 200 мг 2 - 3 рази на добу, дози для дітей – як при лікуванні епілепсії.

Побічна дія.

Побічні дії, що спостерігалися, частіше виникали при комбінованому лікуванні, ніж при монотерапії. Залежно від дози і в основному на початку лікування можуть виникати певні побічні дії.

Центральна нервова система / Психіка.

Часто можуть виникати затьмарення свідомості, розлад свідомості (сонливість), запаморочення, втома, порушення ходи і рухів (мозочкова атаксія) і головні болі. У хворих похилого віку можуть розвинутися сплутаність свідомості і неспокій.

У поодиноких випадках спостерігаються депресивний поганий настрій, агресивна поведінка, загальмованість мислення, збіднення спонукань, а також розлади сприйняття (галюцинації) і шум у вухах. При лікуванні карбамазепіном можуть активізуватись латентні психози.

Рідко виникають мимовільні рухи, як, наприклад, великорозмахистий тремор, скорочення м'язів або посмикування очного яблука (ністагм). Крім того, у хворих похилого віку і з ураженнями головного мозку можуть виникати мимовільні рухи у щелепно-лицьовій ділянці у вигляді гримасування (щелепно-лицьові дискінезії), обертальні рухи (хореоатетоз). Повідомлялось про окремі випадки порушення мовлення, хибних відчуттів, слабкості м'язів, запалення нервів (периферійний неврит), а також проявів паралічу нижніх кінцівок (парези) та розладів смакових відчуттів.

Більшість цих явищ зникає сама по собі через 8 - 14 днів або після тимчасового зменшення дози. Тому карбамазепін дозують якнайобережніше, починаючи лікування з малих доз, потім поступово їх збільшуючи.

Очі.

В окремих випадках виникають запалення слизової оболонки ока (кон'юнктивіти), що іноді переходять у розлади зору (порушення акомодатції ока, подвоєння в очах, розпливчастість зображення). Повідомлялось про випадки помутніння кришталика.

Хворим на глаукому необхідно регулярно вимірювати внутрішньоочний тиск.

Рухова система.

У поодиноких випадках спостерігались болі в суглобах та м'язах (артралгії, міалгії), а також спазми м'язів. Ці явища зникали після припинення прийому медикаменту.

Шкіра та слизові оболонки.

Повідомлялося про випадки алергічних реакцій шкіри з пропасницею або без неї, як, наприклад, кропив'янка (уртикарія), шкірний свербіж, іноді великопластинчасті або лускаті запалення шкіри (ексфолюативний дерматит, еритродермія), некроз поверхневих ділянок шкіри з утворенням пухирців (синдром Лайелла), світлочутливість (фотосенсибілізація), почервоніння шкіри з поліморфними висипами у вигляді плям і утворенням вузлів, з геморагіями (ексудативна мультиформна еритема, вузлувата еритема, синдром Стівенса - Джонсона), петехіальні крововиливи в шкіру та червоний вовчак (червоний дисемінований вовчак). У поодиноких або рідкісних випадках відмічались випадання волосся (алопеція) та пітливість (діафорез).

Система кровотворення.

У зв'язку з реакціями підвищеної чутливості при лікуванні карбамазепіном, крім того, можуть виникати такі порушення картини крові: збільшення (лейкоцитоз, еозинофілія) або зменшення (лейкопенія) кількості лейкоцитів або тромбоцитів (тромбоцитопенія) в периферичній крові. За даними літератури, найчастіше виникає доброякісна форма лейкопенії (приблизно в 10 % випадків тимчасова, а в 2 % випадків - стійка).

Відомо про поодинокі випадки захворювання крові, які іноді навіть загрожують життю хворого, такі як агранулоцитоз, апластична анемія, поряд з іншими формами анемії (гемолітична, мегалобластична), а також про збільшення селезінки та лімфатичних вузлів.

При появі лейкопеній (найчастіше нейтропеній), тромбоцитопеній, алергічних висипань на шкірі (екзантеми) і пропасниці карбамазепін відмінюють.

Травна система.

Іноді виникає зниження апетиту, сухість у роті, нудота та блювання, рідко виникає пронос або запор. Відомі поодинокі випадки болю в животі та запалення слизових оболонок порожнини носоглотки (стоматит, гінгівіт, глосит). Ці явища минають самі по собі через 8 - 14 днів лікування або після тимчасового зменшення дози препарату. Їх можна уникати початковим призначенням низьких доз препарату з поступовим їх підвищенням.

У літературі зустрічаються вказівки на те, що карбамазепін може іноді викликати запалення підшлункової залози (панкреатит).

Печінка і жовч.

Іноді виявляються зміни показників функціональної проби печінки, у деяких випадках виникає жовтяниця, в поодиноких випадках спостерігаються різні форми гепатиту (холестатичний, гепатоцелюлярний, гранульоматозний, змішаний). Були описані два випадки гострої інтермітуючої порфірії.

Гормональний, водний і сольовий обмін.

Повідомлялось про окремі випадки збільшення молочних залоз у чоловіків (гінекомастія) і спонтанне витікання молока із молочних залоз у жінок (галакторея).

Карбамазепін може впливати на параметри функції щитовидної залози (трийодтиронин, тироксин, тиреотропний гормон і вільний тироксин), особливо при комбінуванні його з іншими протиепілептичними засобами.

У зв'язку з дією карбамазепіну, що зменшує виведення сечі із організму (антидіуретичний ефект), у поодиноких випадках може відмічатись зниження вмісту натрію в сироватці крові (гіпонатріємія), що супроводжується блюванням, головним болем та сплутаністю свідомості.

Спостерігалися окремі випадки появи набряків і збільшення маси тіла.

Карбамазепін може знижувати рівень кальцію у сироватці крові. В поодиноких випадках це призводить до розм'якшення кісток (остеомаліяції).

Органи дихання.

Були описані окремі випадки реакцій підвищеної чутливості легень до препарату, що

супроводжувались пропасницею, задишкою (диспноє), запаленням і фіброзами легенів.

Сечостатевий тракт.

Рідко виникають порушення функції нирок, що виявляються підвищеним вмістом білка в сечі (протеїнурія), появою крові в сечі (гематурія), зменшеним виділенням сечі (олігурія), в поодиноких випадках вони переростають у ниркову недостатність. Можливо, ці порушення зумовлені власне антидіуретичним ефектом лікарської речовини. Іноді виникають дизурія, полакіурія та затримка сечі.

Крім того, відомі випадки статевих розладів, як, наприклад, імпотенція та зниження статевого потягу.

Серцево-судинна система.

Дуже рідко, в основному у людей похилого віку або у хворих з порушеннями функції серця, можуть виникнути знижена частота серцевих скорочень (брадикардія), порушення серцевого ритму, а також погіршення перебігу ішемічної хвороби серця.

Рідко відмічаються порушення проведення збудження в серці (атріовентрикулярна блокада), що зрідка супроводжуються непритомністю. Крім того, в окремих випадках сильно знижується або підвищується кров'яний тиск. Падіння артеріального тиску в основному відбувається при застосуванні препарату у великих дозах.

Також спостерігалися васкуліт, тромбофлебіт і тромбоемболія.

Реакції підвищеної чутливості.

Рідко розвиваються уповільнені реакції підвищеної чутливості до препарату, що перебігають з пропасницею, висипом на шкірі, запаленням судин, збільшенням лімфатичних вузлів, болем у суглобах, зміненою кількістю лейкоцитів у периферичній крові, збільшенням печінки і селезінки, зміною показників функціональної проби печінки, які можуть виникати в різних комбінаціях, а також втягувати в процес інші органи, наприклад легені, нирки, підшлункову залозу і міокард.

У поодиноких випадках спостерігалися гостра генералізована реакція і асептичне запалення мозкової оболонки з міоклоніями і еозинофілією.

При розвитку тяжких алергійних реакцій карбамазепін одразу ж відмінюють.

При появі певних змін картин крові (лейкопенії, частіше нейтропенії, тромбоцитопенії), алергічних висипань на шкірі (екзантем) і пропасниці карбамазепін відмінюють.

Протипоказання. Ураження кісткового мозку, порушення проведення збудження в серці (атріовентрикулярна блокада), відома підвищена чутливість до діючої речовини, трициклічних антидепресивних засобів або до однієї із складових препарату, гостра переміжна порфірія (визначений спадковий дефект в обміні порфіринів).

Одночасне застосування з інгібіторами MAO. Терапію, що проводиться інгібіторами MAO, припиняють не пізніше, ніж за 14 днів до початку лікування карбамазепіном.

Передозування.

Симптоми

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

Центральна нервова система: пригнічення функцій ЦНС; дезорієнтація, сонливість, збудження, галюцинації, кома; затуманення зору, нерозбірлива мова, дизартрія, ністагм, атаксія, дискінезія, гіперрефлексія (спочатку), гіпорефлексія (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 із шлунка, зниження моторики товстої кишки.

Сечовидільна система: затримка сечі, олігурія або анурія; затримка рідини; гіпонатріємія, зумовлена ефектом карбамазепіну, схожим з дією антидіуретичного гормону.

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

Лікування

Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування повинне ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Проводиться визначення концентрації карбамазепіну в плазмі для підтвердження отруєння цим засобом і 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 в період одужання. Застосовується симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильна корекція електролітних розладів.

Особливі рекомендації. При розвитку гіпотензії показане внутрішньовенне введення допаміну або добутаміну; при розвитку порушень ритму серця лікування підбирають 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.

Особливості застосування. У зв'язку з можливим виникненням побічних дій, а також реакцій підвищеної чутливості до препарату рекомендується (особливо при тривалому прийомі) періодично проводити аналізи картини крові і перевіряти функцію печінки і нирок. Це роблять до початку лікування, потім у перший місяць лікування 1 раз на тиждень, а після цього – 1 раз на місяць. Після перших 6 місяців лікування ці контролю роблять 2 - 4 рази на рік.

Також треба регулярно контролювати концентрацію карбамазепіну та інших протиепілептичних засобів у плазмі крові при проведенні комбінованої терапії та за необхідності знижувати добові дози.

Під час приймання карбамазепіну можуть розвинути агранулоцитоз та апластична анемія. Однак у зв'язку з тим, що такі стани виникають дуже рідко, важко розрахувати конкретні значення їх ризику.

У тих випадках, коли під час лікування відзначений низький рівень числа лейкоцитів або тромбоцитів (або має місце тенденція до їх зниження), слід уважно спостерігати за станом пацієнта і показниками розгорнутого клінічного аналізу крові. Якщо виявлено ознаки значного пригнічення кісткового мозку, препарат потрібно відмінити.

Карбамазепін слід негайно відмінити у тому випадку, якщо спостерігаються ознаки і симптоми, які свідчать про розвиток тяжких дерматологічних реакцій - наприклад, синдрому Стівенса-Джонсона або синдрому Лайела.

Карбамазепін має слабку холінергічну активність. Тому у разі застосування препарату для лікування пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском необхідний постійний контроль цього показника.

Припинення лікування карбамазепіном у хворих на епілепсію і переведення їх на інший протиепілептичний засіб здійснюють не раптово, а поступово, знижуючи його дозу.

Оскільки карбамазепін може провокувати нові або підсилювати вже існуючі спеціальні форми нападів (так звані абсанси), його не рекомендується призначати хворим, які страждають на ці форми нападів.

Тільки після ретельного зіставлення ризику терапії й очікуваного сприятливого ефекту, а також при дотриманні відповідних застережних заходів карбамазепін можна застосовувати при захворюваннях кровотворних органів (гематологічні захворювання), тяжких порушеннях функції серця, печінки і нирок, порушеному обміні натрію.

У хворих на глаукому регулярно контролюють внутрішньоочний тиск.

Необхідно враховувати, що побічні дії карбамазепіну можуть бути подібні до явищ абстиненції при алкоголізмі й легко можуть бути переплутані з ними.

Якщо у виняткових випадках для профілактики маніакально-депресивних фаз при недостатній ефективності одного літійу карбамазепін повинен призначатись разом з ним, то для уникнення

небажаних взаємодій необхідно слідкувати за тим, щоб не перевищувалася певна концентрація карбамазепіну в плазмі крові (8 мкг/мл), вміст літію підтримувався в низькому терапевтичному діапазоні (0,3 - 0,8 меквів/л), лікування нейролептиками було проведено більше 8 тижнів тому, а також за тим, щоб воно не проводилося одночасно.

Хворим літнього віку карбамазепін призначають у менших дозах.

Вагітність і годування груддю

У період вагітності карбамазепін застосовують тільки після ретельного зіставлення лікарем-куратором ризику терапії й очікуваного сприятливого ефекту.

При вже існуючій вагітності, особливо між 20-м і 40-м днем вагітності, карбамазепін призначають у найнижчій дозі, що контролює напади. Добову дозу, особливо у найбільш чутливий період вагітності, розділяють на декілька маленьких доз, які приймають протягом дня. Рекомендується контролювати рівень діючої речовини у сироватці крові.

У поодиноких випадках у зв'язку із застосуванням діючої речовини карбамазепіну повідомлялось про вади розвитку плоду, також про уроджене розщеплення хребта. Якщо можливо, треба уникати комбінування карбамазепіну з іншими протиепілептичними засобами або іншими медикаментами, тому що при цьому підвищується ризик утворення вад розвитку плоду.

У зв'язку з ферментоіндукуючими властивостями карбамазепіну доцільним може бути призначення фолієвої кислоти до і під час вагітності.

Щоб уникнути геморагічних ускладнень у немовляти, рекомендується профілактичне введення вітаміну К1 жінці в останні тижні вагітності або немовляті зразу ж після народження.

Карбамазепін переходить в молоко матері, але в таких незначних кількостях, що при застосуванні в терапевтичних дозах взагалі не є небезпечним для дитини. Тільки якщо у грудної дитини відмічають недостатнє збільшення маси тіла або підвищену сонливість (седативний ефект), припиняють годування груддю.

Вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами

Здатність пацієнта, що приймає Карбамазепін, до швидкої реакції, особливо на початку терапії або в період підбору дози, може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості. Тому при керуванні автомобілем або механізмами пацієнту слід бути обережним.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному застосуванні карбамазепіну з такими протисудомними засобами, як фенітоїн, фенобарбітал та примідон, відзначається зниження їх концентрації в сироватці крові.

Карбамазепін не варто застосовувати одночасно з препаратами літію.

Карбамазепін зменшує період напіврозпаду фенітоїну.

Одночасне призначення карбамазепіну з еритроміцином, ізоніазидом, верапамілом, дилтіаземом, декстропропаксифеном, вілоксазином і циметидином може призвести до збільшення концентрації карбамазепіну та розвитку токсичних реакцій.

Карбамазепін призводить до зменшення періоду напіввиведення доксицикліну, у зв'язку з чим доксициклін необхідно призначати з 12-годинним інтервалом.

Одночасне призначення з варфарином призводить до зниження концентрації останнього в плазмі крові і зменшення періоду його напіввиведення.

Не рекомендується призначати карбамазепін одночасно з інгібіторами MAO (перерва між їх призначенням повинна становити не менше 2-х тижнів).

При призначенні або відміні карбамазепіну необхідно змінювати дозу антикоагулянтів (відповідно до клінічних вимог).

Під час лікування карбамазепіном може знижуватися надійність дії гормональних контрацептивів.

Оскільки карбамазепін, як і інші психотропні лікарські препарати, може знижувати толерантність до алкоголю, протягом лікування препаратом рекомендується утримуватися від вживання спиртних напоїв.

Умови та термін зберігання. У сухому, захищеному від світла місці, при температурі від 15 °С до 25

⁰C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері або по 50 таблеток у контейнері полімерному. 5 блістерів або 1 контейнер поміщають у пачку із картону.

Виробник. ЗАТ «Технолог».

Адреса. Україна, 20300, м. Умань Черкаської обл., вул. Залізняка, 3.