

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ТЕГРЕТОЛ
(TEGRETOL)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 200 мг карбамазепіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; натрію карбоксиметилцелюлоза; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний, безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A F01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Епілепсія і 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.

Тегретол® можна застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

Гострі маніакальні стани і підтримуюча терапія біполярних афективних розладів з метою профілактики загострень або ослаблення клінічних проявів загострення.

Синдром алкогольної абстиненції.

Ідіопатична невралгія трійчастого нерва і невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі (типова і атипична). Ідіопатична невралгія язиковоглоткового нерва.

Діабетична нейропатія з больовим синдромом.

Нецукровий діабет центрального генезу. Поліурія і полідипсія нейрогормональної природи.

Протипоказання.

Тегретол® не слід призначати:

при встановленій гіперчутливості до карбамазепіну або подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад, трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату;

при атріовентрикулярній блокаді;

пацієнтам з пригніченням кісткового мозку в анамнезі;

пацієнтам з печінковою порфірією (наприклад, гострою інтермітуючою порфірією, змішаною порфірією, пізньою порфірією шкіри) в анамнезі;

у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Спосіб застосування та дози. Препарат можна приймати під час, після їди або в проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини.

Епілепсія

У тих випадках, коли це можливо, Тегретол® слід призначати у вигляді монотерапії.

Лікування розпочинають із застосування низької добової дози, яку в подальшому повільно підвищують до досягнення оптимального ефекту.

Для підбору оптимальної дози препарату може виявитися корисним визначення рівня активної речовини в плазмі крові.

При призначенні препарату Тегретол® додатково до поточної протиепілептичної терапії, дозу препарату поступово підвищують, не змінюючи дози поточного(их) застосовуваного(их) протиепілептичного(их) препарату(ів) або, при необхідності, коригуючи її.

Для **дорослих** початкова доза препарату становить по 100–200 мг один або два рази на добу. Потім

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

дозу повільно підвищують до досягнення оптимального ефекту; звичайно він досягається при дозі 400 мг/добу, що розподіляється на 2–3 прийоми. Деяким хворим може знадобитися доза препарату Тегретол®, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

У дітей старше 6 років лікування можна розпочинати із застосування 100 мг/добу; дозу підвищують поступово — кожного тижня на 100 мг.

Підтримуючі дози: 10–20 мг/кг маси тіла на добу (за декілька прийомів).

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

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах

Діапазон доз: приблизно від 400 до 1 600 мг на добу; звичайно — від 400 до 600 мг на добу, розділених на 2–3 окремі прийоми. При гострому маніакальному стані рекомендується достатньо швидке підвищення дози, в той час як з метою забезпечення оптимальної толерантності в рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендовано поступове підвищення малими дозами.

Синдром алкогольної абстиненції

Середня доза – по 200 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших декількох днів дозу можна підвищити (наприклад, до дози по 400 мг 3 рази на добу). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинають комбінацією препарату Тегретол® з седативно-снودійними препаратами (наприклад, із клOMETІАЗОЛОМ, ХЛОРДІАЗЕПОКСИДОМ), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фази лікування препаратом Тегретол® можна продовжувати у вигляді монотерапії.

Невралгія трійчастого нерва

Початкова доза препарату Тегретол® становить 200–400 мг на добу. Її повільно підвищують до зникнення больових відчуттів (звичайно до дози по 200 мг 3–4 рази на добу). Потім дозу поступово знижують до мінімальної підтримуючої. Рекомендована початкова доза для пацієнтів літнього віку становить по 100 мг 2 рази на добу.

Нецукровий діабет центрального генезу

Середня доза для дорослих становить по 200 мг 2–3 рази на добу. У дітей доза препарату повинна бути зменшена відповідно до віку і маси тіла дитини.

Діабетична нейропатія з больовим синдромом

Середня доза препарату Тегретол® становить по 200 мг 2–4 рази на добу.

Побічні реакції. Певні типи побічних реакцій, наприклад, з боку ЦНС (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції виникають дуже часто ($\geq 10\%$) або часто ($\geq 1\%$) - на початку лікування препаратом Тегретол®, при застосуванні надто великої початкової дози препарату, при лікуванні хворих літнього віку.

Дозозалежні побічні реакції звичайно минають протягом декількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози препарату. Розвиток побічних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрацій активної речовини в плазмі крові. У таких випадках рекомендується моніторувати рівень активної речовини в плазмі крові.

При оцінці частоти виникнення різних побічних реакцій використовувалися такі градації: 10% - дуже часто, 1% - 10% - часто, 0,1% д- 1% - нечасто, 0,01% до 0,1% - рідко, 0,01% - дуже рідко.

З боку нервової системи: дуже часто - запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість; часто - головний біль, диплопія, порушення акомодатії зору (наприклад, затуманення зору); нечасто - аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, "пурхаючий" тремор, дистонія, тик), ністагм; рідко - орофасціальна дискінезія, зорові порушення, порушення мови (наприклад, дизартрія або нерозбірлива мова), хореоатетоз, периферична невропатія, парестезії, парез; дуже рідко – порушення смакових відчуттів, злякисний нейролептичний синдром.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто - алергічний дерматит, кропив'янка, іноді у тяжкій формі; нечасто - ексфолювативний дерматит, еритродермія; рідко - вовчакоподібний синдром, свербіж; дуже рідко - синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм.

З боку системи кровотворення: дуже часто - лейкопенія; часто - тромбоцитопенія, еозинофілія; рідко - лейкоцитоз, лімфоаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти; дуже рідко - агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз та, можливо, гемолітична анемія.

З боку гепатобіліарної системи: дуже часто - підвищення рівня гама-глутамілтрансферази (внаслідок індукції ферменту печінки), зазвичай не має клінічного значення; часто - підвищення рівня лужної фосфатази крові; нечасто - підвищення рівня трансаміназ; рідко - гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, жовтяниця; дуже рідко - гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто - нудота, блювання; часто - сухість у роті; нечасто - діарея або запор; рідко - абдомінальний біль; дуже рідко - глосит, стоматит, панкреатит.

З боку імунної системи: рідко - мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, ознаками, що нагадують лімфому, артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки (вказані прояви зустрічаються у різних комбінаціях). Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад, легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки); дуже рідко - асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк.

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

З боку ендокринної системи: часто - набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що в поодиноких випадках призводить до гіпонатріємії розведення, що 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, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT₄, T₄, T₃) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-ОН-холекальциферолу в плазмі крові), що призводить до остеомалачії/остеопорозу; в окремих випадках - підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко - інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад, альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини в крові/азотемія), часте сечовипускання, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи: дуже рідко - сексуальна дисфункція/імпотенція, порушення сперматогенезу (зі зниженням кількості/рухливості сперматозоїдів).

З боку органа зору: дуже рідко - помутніння кришталика, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку слуху та лабіринту вуха: дуже рідко - розлади слуху, наприклад, дзвін у вухах, підвищення слухової чутливості, зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти тону.

З боку опорно-рухового апарату, системи сполучної тканини та кісткової тканини: дуже рідко - артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів.

З боку дихальної системи: дуже рідко - реакції гіперчутливості з боку легенів, що характеризуються гарячкою, задишкою, пневмонітом або пневмонією.

Відхилення результатів лабораторних досліджень: дуже рідко - гіпогамаглобулінемія.

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, артеріальна гіпотензія, іноді - артеріальна гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості.

Шлунково-кишковий тракт: блювання, затримка проходження їжі із шлунка, зниження моторики товстої кишки.

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 повинно 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 у період одужання. Застосовується симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильна корекція електролітних розладів.

Особливі рекомендації. При розвитку артеріальної 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 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, 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 в період вагітності або годування груддю.

У тварин пероральне застосування карбамазепіну під час органогенезу призводило до підвищення ембріональної смертності при застосуванні добових доз, токсичних для матері (більше 200 мг/кг маси тіла щодня, тобто в 10-20 разів вище за звичайну дозу для людини). Також спостерігалися викидні при введенні дози 300 мг/кг маси тіла на добу. На останній стадії розвитку відмічалася затримка розвитку плода при застосуванні у матерів токсичних доз препарату. Свідчення тератогенності препарату у всіх трьох видів досліджуваних тварин відсутні, але під час одного з досліджень на тваринах карбамазепін у дозах від 40 до 240 мг/кг маси тіла на добу, перорально, спричиняв розвиток дефектів (переважно розширення церебральних шлуночків) у 4,7 % плодів, порівняно з 1,3 % у групі контролю.

У дітей, матері яких страждають на епілепсію, відмічається схильність до порушень внутрішньоутробного розвитку, в тому числі вроджених вад розвитку. Повідомлялося про ймовірність того, що карбамазепін, як і більшість протиепілептичних засобів, підвищує частоту даних порушень, однак переконливі докази в рамках контрольованих досліджень монотерапії карбамазепіном, відсутні. Разом з тим, повідомлялося про асоційовані із застосуванням препарату Тегретол® порушення внутрішньоутробного розвитку та вроджені вади розвитку, в тому числі про щілину 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 Тегретол® у вагітних жінок, хворих на епілепсію, потребує особливої уваги.

Якщо жінка, яка отримує Тегретол®, завагітніла, планує вагітність або під час вагітності з'являється необхідність застосування препарату Тегретол®, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у I триместрі вагітності).

Жінкам репродуктивного віку, по можливості, Тегретол® слід призначати як монотерапію, оскільки частота випадків вроджених вад у дітей тих жінок, які отримували комбіновану терапію протиепілептичними засобами, є вищою, ніж у жінок, які отримували протиепілептичну монотерапію.

Рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну в плазмі крові.

Пацієнтки повинні бути поінформовані про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та їм слід надавати можливість антенатального скринінгу.

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

Спостереження та профілактика. Відомо, що під час вагітності можливий розвиток недостатності фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть підвищувати рівень недостатності фолієвої кислоти. Даний вид недостатності може призводити до підвищення частоти випадків розвитку вроджених вад у дітей тих жінок, які отримують протиепілептичну терапію. Таким чином, рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та в період вагітності.

Новонароджені. З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін К₁ матері протягом останніх тижнів вагітності та новонародженій дитині.

Відомі декілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, що пов'язують із прийомом препарату Тегретол® та інших протисудомних препаратів матір'ю. Відмічалось кілька випадків блювання, діареї та/або поганого апетиту в новонароджених, що пов'язуються із прийманням препарату Тегретол® матір'ю. Ці реакції можуть бути віднесені на рахунок синдрому абстиненції новонароджених.

Годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25–60 % від концентрації у плазмі крові). Переваги грудного вигодовування з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матері, які отримують Тегретол®, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається на предмет розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

Діти.

У дітей внаслідок більш швидкої елімінації карбамазепіну може знадобитися застосування вищих доз препарату, із розрахування на кілограм маси тіла, порівняно з дорослими. Таблетки Тегретол® можна приймати дітям віком від 6 років.

Особливості застосування.

Тегретол® слід призначати лише під медичним спостереженням. Тегретол® слід призначати лише після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови пильного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, або пацієнтів з перерваними курсами терапії препаратом Тегретол®. Препарат зазвичай неефективний при малих нападах (*petit mal*, абсанс) та міоклонічних нападах.

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 Тегретол®. Загальний ризик для людей, які не отримували терапії, становить 4,7 особи/1000000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік - для розвитку апластичної анемії.

Періодично або часто відмічається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку з прийомом препарату Тегретол®. Однак для більшості цих випадків

підтверджена їх тимчасовість, і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну). Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта підлягає пильному моніторингу, та повинен здійснюватися постійний загальний аналіз крові пацієнта. Застосування препарату Тегретол® слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Пацієнти повинні бути поінформовані 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 в ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура, слід негайно звернутися до лікаря.

Серйозні дерматологічні реакції. Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН або синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні препарату Тегретол® виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати фатальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН відмічаються протягом перших кількох місяців лікування препаратом Тегретол®. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад, ССД, синдром Лайєлла/ТЕН), прийом препарату Тегретол® слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

Ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД/ТЕН, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелі (HLA)-B*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад, Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B*1502. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах, у Таїланді, Гонконгу та Малайзії, приблизно 10 % - у Тайвані, майже 4% - у Північному Китаї, приблизно від 2% до 4% - у Південній Азії (включаючи Індію) і менше 1 % - у Японії та Кореї. Поширення алеля (HLA)-B*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення.

У тих пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування препаратом Тегретол® слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то застосування препарату Тегретол® слід уникати, якщо тільки переваги від такого лікування значно не перевищують ризику. Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН, у пацієнтів, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо може застосовуватися інша, альтернативна терапія. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів, серед національностей яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг у осіб, які вже отримують Тегретол®, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності в генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

Результати генетичного скринінгу в жодному разі не повинні замінити відповідного клінічного нагляду та лікування пацієнта. Багато азіатських пацієнтів, які мають ген алеля (HLA)-B*1502 та проходять курс лікування препаратом Тегретол®, не мають ССД/ТЕН, а пацієнти будь-якої національності, які не мають алеля (HLA)-B*1502, можуть захворіти на ССД/ТЕН. Роль у розвитку та захворюваності ССД/ТЕН інших можливих чинників, таких як рівень дозування протиепілептичного препарату, комплайнс, супутні препарати, вплив інших захворювань та рівень моніторингу шкірних порушень, ще не досліджувалися.

Інші дерматологічні реакції. Можливий розвиток скороминучих та таких, що не загрожують

здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад, ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Звичайно вони минають через декілька днів або тижнів як при постійному дозуванні, так і після зниження дози. Разом з тим, оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від помірних скороминучих реакцій, пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату у разі, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

Наявність у пацієнта алеля (HLA)-B*1502 не є фактором ризику виникнення у нього менш серйозних шкірних реакцій на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

Гіперчутливість. Тегретол® може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи множинні реакції гіперчутливості, з локалізацією у шкірі, печінці, кровотворних органах та лімфатичній системі або інших органах, сукупно або окремо, в межах системної 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 (Трилептал®).

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом, при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, приймання препарату Тегретол® слід негайно припинити.

Напади. Тегретол® слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У випадку провокування нападів застосування препарату Тегретол® слід негайно припинити.

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

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

Функція нирок. Рекомендується проводити оцінку функції нирок та визначення рівня азоту сечовини крові на початку та періодично протягом курсу терапії.

Антихолінергічні ефекти. Тегретол® виявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском повинні перебувати під пильним наглядом під час терапії.

Психічні ефекти. Слід пам'ятати про ймовірність активізації латентного психозу та, у пацієнтів літнього віку - сплутаності свідомості або збудженості.

Ендокринні ефекти. Були зареєстровані випадки проривних кровотеч у жінок, які отримували Тегретол® у комбінації з гормональними протизаплідними засобами. Оскільки Тегретол® може негативно впливати на ефективність гормональних контрацептивів, жінкам репродуктивного віку слід порадити розглянути можливість застосування альтернативних форм контрацепції під час застосування препарату. Через індукцію ферментів печінки Тегретол® може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону (тобто, перешкоджати ефективній контрацепції).

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

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна препарату Тегретол® може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни терапії препаратом у пацієнтів з епілепсією, перехід на новий протиепілептичний препарат повинен відбуватися на фоні терапії відповідним лікарським

препаратом (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально, або фенітоїн внутрішньовенно).

Переведення хворого з прийому таблеток на прийом таблеток ретард. Клінічний досвід показує, що у деяких хворих при застосуванні таблеток ретард може виникнути необхідність у підвищенні дози препарату.

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, *пацієнтам літнього віку* дози препарату Тегретол® слід підбирати з обережністю.

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

Здатність пацієнта, який приймає Тегретол®, 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 та інші види взаємодій.

Цитохром P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 може спричинити підвищення концентрації карбамазепіну в плазмі крові, що, в свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну в сироватці крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну в плазмі крові.

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

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

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну в плазмі крові. Оскільки підвищення рівня карбамазепіну в плазмі крові може призводити до появи небажаних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), то дозування препарату Тегретол® необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні в плазмі крові при одночасному застосуванні з такими препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропаксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

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

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань ШКТ: можливо циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

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

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду в плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію), дозування препарату Тегретол® необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату в плазмі крові, якщо Тегретол® приймають одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід та валпромід.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну в плазмі крові.

Може бути необхідною корекція дози препарату Тегретол® при одночасному застосуванні з такими препаратами.

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, фенсуксимід, фенітоїн та фосфенітоїн, примідон та клоназепам (хоча дані щодо нього суперечливі).

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

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

Вплив препарату Тегретол® 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 нижче наведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

Аналгетики, протизапальні препарати: метадон, парацетамол, феназон (антипірін), трамадол.

Антибіотики: доксициклін.

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

Антидепресанти: бупропіон, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін). Тегретол® не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (МАО); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору МАО (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Повідомлялось як про підвищення рівня фенітоїну в плазмі крові внаслідок дії карбамазепіну, так і про його зниження та про поодинокі випадки збільшення рівня мефенітоїну в плазмі крові.

Протигрибкові препарати: ітраконазол.

Антигельмінтні препарати: празиквантел.

Протипухлинні препарати: іматиніб.

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

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

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

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

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад, фелодипін, дигоксин.

Кортикостероїди: кортикостероїди (наприклад, преднізолон, дексаметазон).

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Взаємодія з іншими препаратами: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони.

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, тіоридазин) може призвести до посилення побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові).

Комбінована терапія препаратом Тегретол® та деякими діуретиками (гідрохлортіазид, 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 пильного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром'язової блокади.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як *протисудомний засіб* Тегретол® ефективний при фокальних (парціальних) судомних нападах (простих і комплексних), що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, при генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типів нападів.

У клінічних дослідженнях при застосуванні препарату Тегретол® як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) була відзначена психотропна дія препарату, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності. За даними ряду досліджень, вплив препарату Тегретол® на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або сумнівними, або негативними. В інших дослідженнях був відзначений позитивний вплив препарату на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам'ятовування.

Як *нейротропний засіб* Тегретол® ефективний при низці неврологічних захворювань: так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, Тегретол® застосовується для полегшення нейрогенного болю при різних станах, у тому числі при сухотці спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постгерпетичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції Тегретол® підвищує поріг судомної готовності (який при цьому стані знижений) і зменшує вираженість клінічних проявів синдрому, таких як збудливість, тремор, порушення ходи. У хворих на нецукровий діабет центрального генезу Тегретол® зменшує діурез і відчуття спраги.

Підтверджено, що як *психотропний засіб* Тегретол® ефективний при афективних порушеннях, а саме: для лікування гострих маніакальних станів, для підтримуючого лікування біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як монотерапія, так і в комбінації з нейролептичними засобами, антидепресантами або препаратами літію), при шизоафективних психозах, маніакальних психозах, при яких він застосовується у комбінації з нейролептиками, а також при гострій поліморфній шизофренії (*rapid cycling episodes*). Механізм дії карбамазепіну - активної речовини препарату Тегретол® - 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 натрійзалежних потенціалів дії у депольаризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату, в основному, зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, у той час як антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після прийому таблеток карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і дещо

повільно. Після разового прийому звичайної таблетки максимальна концентрація в плазмі (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 таблетки 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 в плазмі досягаються в 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 хворого, дози препарату і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості хворих 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.

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 незміненого карбамазепіну у спинномозковій рідині і слині пропорційна частці незв'язаної з білками активної речовини (20 - 30%). Концентрація карбамазепіну в грудному молоці становить 25 - 60% від його рівня у плазмі крові.

Метаболізм. Карбамазепін метаболізується в печінці переважно епоксидним шляхом, внаслідок чого утворюються основні метаболіти - 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат з глюкуроною кислотою. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну на карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4. Внаслідок цих метаболічних реакцій утворюється також і «малий» метаболіт 9-гідрокси-метил-10-карбамоїлакридан. Після одноразового перорального застосування карбамазепіну приблизно 30% активної речовини визначається в сечі у вигляді кінцевих продуктів епоксидного метаболізму. Інші важливі шляхи біотрансформації карбамазепіну приводять до утворення різноманітних моногідроксилатних похідних, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється за участю уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT2B7).

Виведення. Після одноразового прийому препарату внутрішньо період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить в середньому, 36 годин, а після повторного прийому препарату - в середньому 16 - 24 годин (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, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить, у середньому 9 - 10 годин.

Середній період напіввиведення метаболіту 10,11-епоксиду з плазми крові становить приблизно 6 годин після разового перорального прийому епоксиду.

Після разового перорального прийому карбамазепіну в дозі 400 мг, 72% прийнятої дози виводиться із сечею, а 28% - з калом. Майже 2 % від прийнятої дози виводиться з сечею у вигляді незміненого препарату і приблизно 1% - у вигляді фармакологічно активного метаболіту 10,11-епоксиду.

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, плоскі таблетки білого кольору зі скошеними краями; з одного боку маркування "CG", з іншого – "G/K", є риска.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Запобігати дії вологи.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 50 таблеток по 200 мг в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. НОВАРТИС ФАРМА С.п.А., Італія.

Місцезнаходження. Torre, Italy.