

## ІНСТРУКЦІЯ

### для медичного застосування препарату **КАРБАМАЗЕПІН-ФС 200 РЕТАРД** **(CARBAMAZEPINE-PS 200 RETARD)** **КАРБАМАЗЕПІН-ФС 400 РЕТАРД** **(CARBAMAZEPINE-PS 400 RETARD)**

#### **Склад.**

*Діюча речовина:* карбамазепін;

1 таблетка містить 200 мг, 400 мг карбамазепіну;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрористалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат, поліакрилатна дисперсія.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду. 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.

Як монотерапія, 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 (для запобігання судомним нападам).

Ідіопатична невралгія трійчастого нерва. Ідіопатична невралгія язикового нерва.

Діабетична нейропатія з больовим синдромом.

##### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до карбамазепіну або схожих у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад, трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату.

Атріовентрикулярна блокада; наявність в анамнезі епізодів пригнічення кістковомозкового кровотворення або печінкової порфірії (наприклад, гострої переміжної порфірії, змішаної порфірії, пізньої порфірії шкіри). Комбінація з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) (див. розділ “Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”); одночасне застосування з препаратами літію. Дитячий вік до 6 років.

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

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

##### **Епілепсія**

У тих випадках, коли це можливо, Карбамазепін-ФС ретард 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. Терапевтична концентрація препарату в плазмі крові повинна складати 4-12 мкг/мл. При призначенні препарату Карбамазепін-ФС ретард додатково до поточної протиепілептичної терапії, дозу препарату поступово підвищують, не змінюючи дози поточного(их)

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

застосовуваного(их) протиепілептичного(их) препарату(ів) або, за необхідності, коригуючи її.

Для *дорослих* початкова доза препарату становить 200 - 400 мг 1 - 2 рази на добу. Потім дозу повільно підвищують до досягнення оптимального ефекту; звичайно він досягається при дозі 800 - 1200 мг на добу, розподілену на 2 прийоми. Деяким хворим може знадобитися збільшення дози препарату Карбамазепін-ФС ретард до 1600 мг/добу.

*Рекомендується така схема дозування*

| <i>Вік пацієнта</i>                   | <i>Початкова доза</i> | <i>Підтримуюча доза</i>                       |
|---------------------------------------|-----------------------|---|
| Дорослим                              | по 200-300 мг увечері | по 200-600 мг уранці<br>по 400-600 мг увечері |
| <i>Дітям* (в залежності від віку)</i> |                       |   |
| 6-10 років                            | по 200 мг увечері     | по 200 мг уранці<br>по 200-400 мг увечері     |
| 11-15 років                           | по 200 мг увечері     | по 200-400 мг уранці<br>по 400-600 мг увечері |

\* - Підтримуюча доза карбамазепіну для дітей в середньому становить 10-20 мг/кг маси тіла на добу

*Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах.*

Діапазон доз: звичайно – від 200 до 400 мг на добу, розділених на 2 окремі прийоми. При гострому маніакальному стані рекомендується досить швидке підвищення дози до 800 мг/добу, в той час як з метою забезпечення оптимальної толерантності в рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендовано поступове підвищення малими дозами.

*Синдром алкогольної абстиненції (для запобігання судомним нападам).*

Середня доза – 600 мг на добу, розділена на 2 прийоми. У тяжких випадках протягом перших декількох днів дозу можна підвищити (наприклад, до 1200 мг на добу, розділену на 2 прийоми). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинають комбінацією препарату Карбамазепін-ФС ретард із седативно-снودійними препаратами (наприклад, із клOMETІАЗОЛОМ, ХЛОРДІАЗЕПОКСИДОМ), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фази лікування препаратом Карбамазепін-ФС ретард можна продовжувати у вигляді монотерапії.

*Невралгія трійчастого нерва та язикоглоткового нерва.*

Початкова доза препарату Карбамазепін-ФС ретард становить 200 - 400 мг на добу. Її повільно підвищують до зникнення больових відчуттів (звичайно до дози 400-800 мг на добу, розділену на 1-2 прийоми). Потім дозу поступово знижують до мінімальної підтримуючої. Рекомендована початкова доза для пацієнтів літнього віку становить 200 мг на добу, розділену на 1-2 прийоми.

*Діабетична нейропатія з больовим синдромом.*

Середня доза препарату становить 600 мг на добу, у 2 прийоми. У виняткових випадках доза може бути підвищена до 1200 мг на добу, у 2 прийоми.

### ***Побічні реакції.***

Певні типи небажаних реакцій, наприклад, з боку центральної нервової системи (ЦНС) (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), травної системи (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції виникають дуже часто або часто, особливо на початку лікування Карбамазепіном-ФС 200 ретард або Карбамазепіном-ФС 400 ретард, при застосуванні надто великої початкової дози препарату або 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 у плазмі крові. У таких випадках рекомендується контролювати рівень активної речовини в плазмі крові та поділити добову дозу препарату на 3 - 4 прийоми (замість 2 - 3).

При оцінці частоти виникнення різних побічних реакцій використовують таку градацію: дуже часто –

Сторінка 3 з 11. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
 $\geq 10\%$ , часто – від  $\geq 1\%$  до  $< 10\%$ , нечасто – від  $\geq 0,1\%$  до  $< 1\%$ , рідко – від  $\geq 0,01\%$  до  $< 0,1\%$ , дуже рідко –  $< 0,01\%$ .

| <b>З боку системи кровотворення</b>                |  |
|--|--|
| <i>Дуже часто</i>                                  | Лейкопенія.  |
| <i>Часто</i>                                       | Тромбоцитопенія, еозинофілія.  |
| <i>Рідко</i>                                       | Лейкоцитоз, лімфоаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти.   |
| <i>Дуже рідко</i>                                  | Агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, істинна еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра переміжна порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз і, можливо, гемолітична анемія.  |
| <b>З боку імунної системи</b>                      |  |
| <i>Рідко</i>                                       | Мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з пропасницею, шкірними висипами, васкулітом, лімфаденопатією, ознаками, що нагадують лімфому, артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки (вказані прояви зустрічаються у різних комбінаціях). Можуть також залучатися інші органи (наприклад, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка). Збільшення печінки та селезінки.  |
| <i>Дуже рідко</i>                                  | Асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк.   |
| <b>З боку ендокринної системи і обміну речовин</b> |  |
| <i>Часто</i>                                       | Набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності крові внаслідок ефекту, схожого з дією антидіуретичного гормону, що рідко призводить до інтоксикації розведення, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, дезорієнтацією і неврологічними порушеннями.  |
| <i>Дуже рідко</i>                                  | Підвищення рівня пролактину, що супроводжується або не супроводжується такими проявами, як галакторея, гінекомастія; зміни показників функції щитовидної залози - зниження рівня L-тироксину (вільного тироксину, тироксину, три-йодтироніну) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідрокси-холекальциферолу в крові), що призводить до остеомалачії/остеопорозу; підвищення концентрації холестерину, у тому числі холестерину ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів. Зниження рівня фолієвої кислоти та вітаміну В <sub>12</sub> в сироватці крові; підвищення рівня гомоцистеїну. |
| <b>Психічні розлади</b>                            |  |
| <i>Рідко</i>                                       | Галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, неспокій, агресивна поведінка, збудження, дезорієнтація.   |
| <i>Дуже рідко</i>                                  | Активация психозу.   |
| <b>З боку нервової системи</b>                     |  |
| <i>Дуже часто</i>                                  | Запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість.  |
| <i>Часто</i>                                       | Головний біль, диплопія, порушення акомодатії зору (наприклад, затуманення зору).  |
| <i>Нечасто</i>                                     | Аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, "пурхаючий" тремор, дистонія, тик); ністагм.   |
| <i>Рідко</i>                                       | Орофасціальна дискінезія, окорухові порушення, розлад мовлення (наприклад, дизартрія або нерозбірлива мова), хореоатетоїдні розлади, периферична нейропатія, парестезії, м'язова слабкість і парез.  |

|  |   |
|--|---|
| <i>Дуже рідко</i>                            | Порушення смакових відчуттів, злоякісний нейрорептичний синдром   |
| <b>З боку органів зору</b>                   |   |
| <i>Дуже рідко</i>                            | Помутніння кришталіка, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску, розлади зору – порушення акомодатії, подвоєння в очах, розпливчастість зображення.  |
| <b>З боку органів слуху</b>                  |   |
| <i>Дуже рідко</i>                            | Розлади слуху, у т. ч. шум у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, зміна сприйняття висоти звуку.   |
| <b>З боку серцево-судинної системи</b>       |   |
| <i>Рідко</i>                                 | Порушення внутрішньосерцевої провідності; артеріальна гіпертензія або гіпотензія.   |
| <i>Дуже рідко</i>                            | Брадикардія, аритмії, атріовентрикулярна блокада з непритомністю, судинний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби, тромбоемболічний синдром (наприклад, емболія легенів), васкуліт.  |
| <b>З боку дихальної системи</b>              |   |
| <i>Дуже рідко</i>                            | Реакції гіперчутливості, що характеризуються пропасницею, диспное, пневмонітом або пневмонією.  |
| <b>З боку травної системи</b>                |   |
| <i>Дуже часто</i>                            | Нудота, блювання, зниження апетиту.   |
| <i>Часто</i>                                 | Сухість у роті.   |
| <i>Нечасто</i>                               | Діарея, запор.  |
| <i>Рідко</i>                                 | Біль у животі.  |
| <i>Дуже рідко</i>                            | Глосит, стоматит, панкреатит.   |
| <b>З боку гепатобіліарної системи</b>        |   |
| <i>Дуже часто</i>                            | Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (внаслідок індукції цього ферменту в печінці), що звичайно не має клінічного значення.   |
| <i>Часто</i>                                 | Підвищення рівня лужної фосфатази.  |
| <i>Нечасто</i>                               | Підвищення рівня трансаміназ.   |
| <i>Рідко</i>                                 | Гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, жовтяниця.  |
| <i>Дуже рідко</i>                            | Гранулематозний гепатит. Печінкова недостатність.   |
| <b>З боку шкіри та підшкірної клітковини</b> |   |
| <i>Дуже часто</i>                            | Алергічний дерматит з пропасницею або без неї, кропив'янка, яка може бути значно вираженою.   |
| <i>Нечасто</i>                               | Екзофіативний дерматит, еритродермія.   |
| <i>Рідко</i>                                 | Вовчакоподібний синдром, свербіж.   |
| <i>Дуже рідко</i>                            | Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакція фоточутливості, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, випадання волосся. Є окремі повідомлення про випадки гірсутизму при прийманні препаратів карбамазепіну, однак причинно-наслідковий зв'язок цього ускладнення з карбамазепіном залишається нез'ясований. |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>З боку опорно-рухового апарату</b> |  |
| <i>Дуже рідко</i>                     | Артралгії, м'язовий біль, м'язові спазми.  |
| <b>З боку сечостатевої системи</b>    |  |
| <i>Дуже рідко</i>                     | Інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад, альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини/азотемія), прискорене сечовипускання, затримка сечі, Збільшення вмісту білка в сечі (протеїнурія), дизурія, полакіурія. |
| <b>З боку репродуктивних органів</b>  |  |
| <i>Дуже рідко</i>                     | Порушення сперматогенезу (зниження кількості сперматозоїдів і/або рухливості), розлади статевої функції/імпотенція, ослаблення статевого потягу.   |

**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.

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

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

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

*Лікування.* Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування повинне ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Проводять визначення концентрації карбамазепіну в плазмі крові для підтвердження отруєння цим засобом і оцінки ступеня передозування.

Здійснюють промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Застосовують симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, проводять моніторування функцій серця, корекцію електролітних розладів.

**Особливі рекомендації**

При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення дофаміну 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 (інтоксикації розведення) - 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 його початку, що зумовлено уповільненим всмоктуванням препарату.

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

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Лікування Карбамазепіном-ФС 200 ретард і Карбамазепіном-ФС 400 ретард вагітних жінок, хворих на епілепсію, повинно здійснюватися з особливою обережністю.

У жінок дітородного віку препарат повинен при можливості застосовуватися в режимі монотерапії, оскільки частота вроджених аномалій плода у жінок, яким проводилося лікування комбінацією протиепілептичних засобів, вища, ніж у тих, які отримували кожен з цих засобів у вигляді монотерапії.

У тому випадку, якщо жінка, яка приймає Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард, завагітніла, або, якщо питання про призначення препарату постає в період вагітності, необхідно порівняти очікувані переваги терапії і можливі її ускладнення, особливо у перші три місяці вагітності.

Слід призначати мінімальну ефективну дозу препарату. Рекомендується регулярний контроль рівня активної речовини в плазмі крові.

Під час вагітності не слід припиняти ефективне протиепілептичне лікування, оскільки загострення захворювання становить небезпеку для матері і плода.

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

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

Протиепілептичні засоби посилюють дефіцит фолієвої кислоти. Це може сприяти збільшенню частоти уроджених дефектів у дітей, що народилися у жінок, які приймали протиепілептичні засоби. Тому до і під час вагітності рекомендується додаткове приймання фолієвої кислоти.

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

Повідомляли про декілька випадків судом і/або пригнічення дихання, блювання, діареї і/або зниження апетиту у новонароджених, матері яких приймали препарати карбамазепіну та інші протиепілептичні засоби. Ці реакції можуть являтися ознаками синдрому відміни.

Карбамазепін проникає у грудне молоко, концентрації у ньому дорівнюють 25 - 60 % від рівня в плазмі крові. Тому слід порівняти переваги і можливі небажані наслідки годування груддю за умов терапії Карбамазепіном-ФС 200 ретард або Карбамазепіном-ФС 400 ретард. Матері, що приймають препарат, можуть годувати своїх дітей груддю, але за умови, що за дитиною буде встановлено спостереження щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, вираженої сонливості, алергічних шкірних реакцій).

### ***Діти.***

Препарат не призначають дітям віком до 6 років.

### ***Особливості застосування.***

Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард призначають лише під медичним спостереженням і 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 Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард. 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 Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард. Періодично або часто відмічається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку з прийомом карбамазепіну. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість, і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

Необхідно довести до відома пацієнтів та їх близьких інформацію про ранні ознаки токсичності, властиві можливим гематологічним порушенням, а також про симптоми з боку шкірних покривів і печінки. Пацієнта слід поінформувати про необхідність негайно звернутися до лікаря у разі появи таких небажаних реакцій, як гарячка, біль у горлі, висипи на шкірі, виразки у порожнині рота, безпричинне виникнення синців, геморагій у вигляді петехій або пурпури.

У таких випадках, коли під час лікування відзначений низький рівень кількості лейкоцитів або тромбоцитів (або має місце тенденція до їх зниження), слід уважно спостерігати за станом пацієнта і показниками розгорнутого клінічного аналізу крові. При розвитку вираженої лейкопенії, прогресуючої або із клінічними проявами типу гарячки або болю у горлі препарат слід відмінити. Якщо виявлено ознаки значного пригнічення кісткового мозку, препарат також слід відмінити.

*Тяжкі дерматологічні реакції.* Тяжкі дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН або синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні препарату Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард виникають дуже рідко. Пацієнти з тяжкими 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 Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад, ССД, синдром Лайєлла/ТЕН), прийом препарату слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

*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.

*Гіперчутливість.* Карбамазепін 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.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом, при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, приймання препарату Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард слід негайно припинити.

*Напади.* Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард 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 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.* Карбамазепін 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, у пацієнтів літнього

віку – сплутаності свідомості або збудженості.

*Ендокринні ефекти.* Були зареєстровані випадки проривних кровотеч у жінок, які отримували карбамазепін у комбінації з гормональними протизаплідними засобами. Оскільки Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард можуть 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 карбамазепін 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 Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард може спровокувати напади. За необхідності раптової відміни терапії препаратом у пацієнтів з епілепсією, перехід на новий протиепілептичний препарат повинен відбуватися під час терапії відповідним лікарським препаратом (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально, або фенітоїн внутрішньовенно).

*Переведення хворого з прийому таблеток на прийом таблеток ретард.* 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 Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард слід підбирати з обережністю.

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

Здатність пацієнта, який приймає Карбамазепін-ФС 200 ретард або Карбамазепін-ФС 400 ретард, до швидкої реакції, особливо на початку терапії або в період підбору дози, може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості.

Під час застосування препарату не можна керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

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

Цитохром P<sub>450</sub> 3A4 (CYP 3A4) є основним ферментом, який забезпечує утворення карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування з Карбамазепіном-ФС 200 ретард або Карбамазепіном-ФС 400 ретард інгібіторів CYP 3A4 може призвести до підвищення концентрації карбамазепіну в плазмі, що, у свою чергу, може спричинити появу побічних реакцій. Сумісне застосування індукторів CYP 3A4 може призвести до прискорення метаболізму Карбамазепіну-ФС 200 ретард і Карбамазепіну-ФС 400 ретард і, таким чином, до можливого зниження концентрації карбамазепіну в плазмі і тому - до можливого зменшення вираженості терапевтичного ефекту.

Аналогічно, припинення застосування індукторів ферменту CYP 3A4 може знизити рівень метаболізму карбамазепіну і призвести до підвищення його концентрації в плазмі крові.

*Препарати, які можуть підвищувати рівні карбамазепіну і/або карбамазепін-10,11-епоксиду в плазмі:* ізоніазид, верапаміл, дилтіазем, ритонавір, декстропропоксифен, флуоксетин, флувоксамін; можливо - циметидин, омепразол, ацетазоламід, даназол, нікотинамід (у дорослих - тільки у високих дозах); тразодон, вігабатрин, макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин); азоли (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол), лоратадин, оланзапін, кветіапін, грейпфрутовий сік, інгібітори протеаз для лікування ВІЛ-інфекції (наприклад, ритонавір). Повідомляли про підвищення концентрації активного метаболіту карбамазепін-10,11-епоксиду під впливом кветіапіну, примідону і вальпроєвої кислоти.

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну і/або карбамазепін-10,11-епоксиду у плазмі крові може призвести до виникнення побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливості, атаксії, диплопії), слід коригувати дозу Карбамазепіну-ФС 200 ретард, Карбамазепіну-ФС 400 ретард і/або регулярно досліджувати рівні карбамазепіну в плазмі крові.

*Препарати, які можуть знижувати рівні карбамазепіну у плазмі:* фенобарбітал, фенітоїн і фосфенітоїн, примідон або теофілін, амінофілін, рифампіцин, цисплатин або доксорубіцин і, хоча дані частково суперечливі, можливо, також клоназепам або вальпроєва кислота, окскарбазепін. Мефлоквін може протидіяти протисудомному ефекту карбамазепіну. Тому може знадобитися коригування дозування Карбамазепіну-ФС 200 ретард і Карбамазепіну-ФС 400 ретард.

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

Концентрація карбамазепіну у плазмі крові може знижуватись при одночасному застосуванні звіробою продірявленого (*Hypericum perforatum*).

*Вплив Карбамазепіну-ФС 200 ретард і Карбамазепіну-ФС 400 ретард на концентрацію у плазмі крові препаратів, що застосовуються як супровідна терапія:* карбамазепін може знизити концентрацію або зменшити і навіть повністю нівелювати ефекти деяких препаратів. Може бути необхідною корекція доз таких препаратів: левотироксин, клобазам, клоназепам, етосуксимід, примідон, вальпроєва кислота, алпразолам, кортикостероїди (наприклад, преднізолон, дексаметазон); циклоспорин, дигоксин, доксициклін; похідні дигідропіридину (наприклад, фелодипін і ізрадипін); індинавір, саквінавір, ритонавір, галоперидол, іміпрамін, метадон, парацетамол, трамадол, препарати, що містять естрогени і/або прогестерони (необхідний підбір альтернативних методів контрацепції, див. розділ «Особливості застосування»), гестріон, тіболон, тореміфін, теофілін, пероральні антикоагулянти (варфарин і ацетокумарол), ламотриджин, тіагабін, топірамаат, бупропіон, циталопрам, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін), клозапін, окскарбазепін, оланзапін, кветіапін, ітраконазол, іматиніб і респеридон.

Є повідомлення про те, що при прийомі карбамазепіну рівень фенітоїну у плазмі крові може як підвищуватися, так і знижуватися, а рівень мефенітоїну - підвищуватися (в окремих випадках).

*Комбінації, які слід враховувати:* існують повідомлення про посилення гепатотоксичності, спричиненої ізоніазидом, у тих випадках, коли його приймали одночасно з карбамазепіном.

Комбіноване застосування карбамазепіну і літію може призвести до посилення нейротоксичності, незважаючи на те, що рівень літію в плазмі крові залишається в межах терапевтичного діапазону. Комбіноване застосування карбамазепіну або метоклопраміду або великих транквілізаторів (галоперидолу, тіорідазину) також може призвести до підвищення частоти небажаних неврологічних реакцій.

Оскільки Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард має структурну схожість з трициклічними антидепресантами, його не призначають у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО); перед призначенням препаратів карбамазепіну інгібітори МАО потрібно відмінити як мінімум за 2 тижні або, якщо дозволяє клінічна ситуація, навіть раніше.

Одночасне застосування Карбамазепіну-ФС 200 ретард або Карбамазепіну-ФС 400 ретард з деякими діуретичними засобами (гідрохлортіазидом, фуросемідом) може призводити до гіпонатріємії, що супроводжується клінічними проявами.

Карбамазепін може протидіяти ефектам недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад, панкуронію). У випадку застосування такої комбінації лікарських засобів може виникнути необхідність підвищення дози вказаних міорелаксантів; слід уважно спостерігати за пацієнтами, оскільки припинення дії міорелаксантів можливо швидше, ніж очікувалося.

Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард, як і інші психотропні засоби, може знижувати переносимість алкоголю. У зв'язку з цим пацієнту рекомендується відмовитися від вживання алкоголю.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Карбамазепін-ФС 200 ретард і Карбамазепін-ФС 400 ретард проявляють протиепілептичну, нейротропну і психотропну активність.

Як протиепілептичний засіб, активний щодо парціальних судомних нападів (простих і складних), без або з вторинною генералізацією; генералізованих тоніко-клонічних судом, а також комбінації цих типів судомних нападів.

Механізм дії карбамазепіну, діючої речовини препарату, встановлений лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани гіперактивних нервових клітин, пригнічує повторні розряди нейронів, знижує синаптичне розповсюдження збудливих імпульсів. Можливо, протисудомна дія карбамазепіну пов'язана з попередженням повторних розрядів шляхом блокади натрієвих каналів.

Протисудомна дія може також бути пов'язана зі зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією нейрональних мембран.

Попереджує напади невралгії трійчастого нерва.

Антипсихотична дія карбамазепіну може бути пов'язана з пригніченням обігу дофаміну і норадреналіну у головному мозку.

*Фармакокінетика.* Після перорального застосування карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і відносно повільно. Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі ( $C_{max}$ ) досягається через 24 години.

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

При застосуванні ретардної форми таблеток спостерігали нижчу на 15 % біодоступність порівняно з таблетками негайного вивільнення діючої речовини. Біодоступність коливається в межах 85-100 %.

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). Концентрація карбамазепін-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) досягає приблизно 30 % від концентрації карбамазепіну.

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

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

Карбамазепін метаболізується в печінці, переважно епоксидним шляхом, з утворенням декількох метаболітів: 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югати з глюкуроною кислотою, моногідроксильовані похідні, а також N-глюкуроніди. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну в карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P<sub>450</sub> 3A4.

Після одноразового прийому препарату період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) незміненого карбамазепіну становить, в середньому, приблизно 36 годин, а після повторного приймання препарату - у середньому 16 - 24 години (внаслідок аутоіндукції ферментів метаболізму) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші препарати, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить, у середньому, 9 - 10 годин.

Середній період напіввиведення карбамазепін-10,11-епоксиду з плазми після одноразового прийому становить приблизно 6 годин.

Після одноразового прийому внутрішньо 400 мг карбамазепіну 72 % прийнятої дози виводиться з сечею і 28 % - з калом. Приблизно 2 % прийнятої дози виводяться з сечею у вигляді незміненого карбамазепіну, приблизно 1 % - у вигляді фармакологічно активного 10,11-епоксидного метаболіту і приблизно 30 % - у вигляді інших метаболітів.

У дітей, через більш швидку елімінацію карбамазепіну, може бути потрібним застосування вищих доз

препарату з розрахунку на кілограм маси тіла, порівняно з дорослими.

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

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

**Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

**Місцезнаходження.**

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