

## **Склад**

*діюча речовина:* карбамазепін (carbamazepine);

1 таблетка містить карбамазепіну 400 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, повідон (PVP K 30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

## **Лікарська форма**

Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого або майже білого кольору круглі таблетки з тисненням «C400» з одного боку і хрестоподібною рискою з іншого.

## **Фармакотерапевтична група**

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

## **Фармакодинаміка**

Карбамазепін, діюча речовина препарату Мезакар<sup>®</sup> SR, у якості протисудомного засобу ефективний при парціальних нападах (простих і комплексних) із вторинною генералізацією та без неї; генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типів нападів. Механізм дії карбамазепіну з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів.

Встановлено, що головним механізмом дії препарату є запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату в основному зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, тоді як антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

При застосуванні карбамазепіну як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) було відзначено психотропну дію, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності. Показано, що вплив карбамазепіну на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або

сумнівним, або негативним. Також відзначено позитивний вплив карбамазепіну на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам'ятовування.

Як нейротропний засіб карбамазепін ефективний при деяких неврологічних захворюваннях оскільки запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, препарат слід застосовувати для полегшення нейрогенного болю при різних станах, у тому числі при сухотці спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постгерпетичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції препарат 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 препарат зменшує діурез і відчуття спраги.

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

## **Фармакокінетика**

### *Всмоктування.*

Після перорального прийому карбамазепін майже повністю всмоктується, але швидкість абсорбції з таблеток є повільною і може різнитися між різними формами випуску препарату у різних пацієнтів. Після разового прийому препарату пролонгованої дії пікова концентрація активної речовини ( $C_{max}$ ) у плазмі крові досягається через 24 години. Препарат пролонгованої дії демонструє приблизно на 15 % меншу біодоступність, ніж звичайні препарати карбамазепіну, у зв'язку зі значним зниженням пікових рівнів у плазмі, зобумовленим тривалим вивільненням тієї ж дози карбамазепіну. Концентрації у плазмі крові демонструють менші коливання, однак ауто-індукція карбамазепіну відбувається, як у звичайних таблеток карбамазепіну.

Біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну для перорального прийому становила 85-100 %. Прийом їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування карбамазепіну (незалежно від лікарської форми). Рівноважні концентрації карбамазепіну у плазмі крові досягаються у межах 1-2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовують одночасно), а також від стану хворого, дози препарату і

тривалості лікування.

Біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну може відрізнятися. Щоб попередити зниження ефекту препарату або ризик появи епілептичних нападів на тлі його прийому, слід уникати зміни лікарських форм карбамазепіну.

#### *Розподіл.*

Зв'язування карбамазепіну з білками плазми крові становить 70-80 %.

Концентрація незміненого карбамазепіну у спинномозковій рідині і слині пропорційна до частки незв'язаної з білками активної речовини (20-30 %).

Концентрація карбамазепіну у грудному молоці становить 25-60 % від його рівня у плазмі крові. Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. За умови повної абсорбції карбамазепіну уявний об'єм розподілу становить від 0,8 до 1,9 л/кг.

#### *Метаболізм.*

Карбамазепін метаболізується у печінці переважно епоксидним шляхом, внаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат із 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 у сечі у вигляді кінцевих продуктів епоксидного метаболізму. Інші важливі шляхи біотрансформації карбамазепіну призводять до утворення різних моногідроксилатних похідних, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється з участю уридилдифосфатглюкуронозил-трансфери (UGT2B7).

#### *Виведення.*

Після одноразового прийому препарату внутрішньо період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому 36 годин, а після повторного прийому препарату – у середньому 16-24 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 у 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.*

*Діти.* Дітям з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну для підтримання терапевтичних концентрацій препарату може бути потрібним застосування більш високих доз карбамазепіну з розрахунку мг/кг маси тіла порівняно з дорослими.

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

## **Показання**

*Епілепсія:*

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

Мезакар<sup>®</sup> SR можна застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

- Гострі маніакальні стани; підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах з метою профілактики загострень або для ослаблення клінічних проявів загострення.
- Синдром алкогольної абстиненції.
- Ідіопатична невралгія трійчастого нерва і невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі (типова і атипова).
- Ідіопатична невралгія язикоглоткового нерва.

## **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до карбамазепіну та окскарбазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад, трициклічних

антидепресантів), або до будь-якого іншого компонента препарату.

- Атріовентрикулярна блокада.
- Пригнічення кісткового мозку в анамнезі.
- Печінкова порфірія (наприклад, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри) в анамнезі.
- Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

## **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 або інгібіторів епоксид-гідролази з карбамазепіном може спричинити підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Відповідно, слід скоригувати дозу препарату Мезакар<sup>®</sup> SR та забезпечити контроль його рівнів у плазмі крові. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у сироватці крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові. Відповідно, може виникнути необхідність у скоригуванні дози препарату Мезакар<sup>®</sup> SR

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

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідролази (наприклад, вальпроєвої кислоти) може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

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

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

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропаксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

Протигрибкові засоби: азоли (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ): циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксібутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

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

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

валпромід.

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

Може бути необхідною корекція дози препарату Мезакар® SR при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

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

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

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

Мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту препарату Мезакар® SR. Відповідно дозу препарату Мезакар® SR необхідно відкоригувати.

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

*Вплив карбамазепіну 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 нижченаведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

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

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

Антикоагулянти: пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин, фенпрокоумон, дикумарол, аценокумарол, ривароксабан, дабігатран, апіксабан, едоксабан).

Антидепресанти: бупропіон (карбамазепін може знижувати рівень бупропіону у плазмі крові та підвищувати рівень його метаболіту гідроксибупропіону, тим самим зменшуючи клінічну ефективність та безпеку бупропіону), циталопрам, міансерин, нефазодон, сертралін, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін). Не рекомендується використання препарату Мезакар<sup>®</sup> SR у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО). Застосування інгібіторів МАО слід припинити мінімум за 2 тижні до введення препарату Мезакар<sup>®</sup> (а якщо дозволяє клінічна ситуація - навіть раніше).

Противблювальні: аперпітант.

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, еслікарбазепін, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Повідомляли як про підвищення рівня фенітоїну у плазмі крові внаслідок дії карбамазепіну, так і про його зниження та про поодинокі випадки збільшення рівня мефенітоїну у плазмі крові. Щоб уникнути інтоксикації фенітоїном та виникнення субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендована плазмова концентрація фенітоїну не повинна перевищувати 13 мкг/мл до початку терапії карбамазепіном. Є окремі повідомлення про підвищення концентрації мефенітоїну у плазмі крові на тлі прийому карбамазепіну, що у рідкісних випадках зобумовлювали сплутаність свідомості та навіть кому.

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Противухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсиролімус.

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

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). Існують повідомлення про зниження ефективності гормональних контрацептивів та виникнення у жінок кровотеч у період між менструаціями у випадках, коли із карбамазепіном одночасно застосовували оральні контрацептиви. Таким пацієнткам слід рекомендувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або альтернативні негормональні методи контрацепції.

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад фелодипін, ісрадипін, дигоксин, хінідин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадин.

Кортикостероїди: преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин. Вбачається, що карбамазепін сприяє виведенню гормонів щитовидної залози та підвищенню потреби у них у пацієнтів із гіпотиреозом. Тому слід перевіряти функцію щитовидної залози у пацієнтів, які отримують замісну терапію, як на початку, так і в кінці лікування карбамазепіном

При необхідності дозу гормонів щитовидної залози слід скоригувати. Функція щитовидної залози може змінюватися, зокрема, у разі одночасного застосування карбамазепіну та інших протисудомних засобів (наприклад, фенобарбіталу).

Взаємодія з іншими препаратами: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони (слід розглянути альтернативні методи контрацепції); бупренофін, гестринон, тиболон, тореміфен, міансерин, сертралін.

*Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.*

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

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

Одночасне застосування карбамазепіну і перепаратів літію або метоклопраміду, а також карбамазепіну і нейролептиків (галоперидол, тіорідазин) може призвести до посилення побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої

комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові). Тому необхідно уважно стежити за клінічними симптомами. Не менше ніж 8 тижнів має минути після закінчення попереднього лікування нейролептиками. Також слід уникати одночасного лікування. Пацієнтів слід контролювати на предмет наступних нейротоксичних симптомів: нестійка хода, атаксія, горизонтальний ністагм, посилені пропріоцептивні м'язові рефлекси, м'язові судоми (фасцикуляції).

Згідно з літературними даними, додавання карбамазепіну до поточної терапії нейролептичними засобами може збільшувати ризик злоякісного нейролептичного синдрому або синдрому Стівенса-Джонсона.

Комбінована терапія карбамазепіном та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих препаратів, а пацієнти потребують ретельного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром'язової блокади.

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

Одночасне застосування карбамазепіну з пероральними антикоагулянтами прямої дії (ривароксабаном, дабігатраном, апіксабаном, едоксабаном) може призвести до зниження концентрації пероральних антикоагулянтів прямої дії у плазмі крові і, таким чином, до підвищення ризику тромбозу. Отже, якщо сумісне застосування є необхідним, пацієнти мають знаходитися під ретельним контролем на предмет появи ознак та симптомів тромбозу.

*Протипоказана взаємодія.*

Оскільки карбамазепін структурно близький до трициклічних антидепресантів, Мезакар<sup>®</sup> SR не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (MAO); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору MAO (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

*Вплив на серологічні дослідження.*

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

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

## **Особливості застосування**

### *Загальні застереження.*

Мезакар<sup>®</sup> SR слід призначати лише під медичним наглядом, лише після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, порушеннями метаболізму натрію, та пацієнтів із перерваними курсами терапії карбамазепіном.

Рекомендується проведення загального аналізу сечі та визначення рівня азоту сечовини в крові на початку і з певною періодичністю під час терапії.

Карбамазепін проявляє легку антихолінергічну активність, тому пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском слід попередити та проконсультувати щодо можливих факторів ризику.

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

Препарат зазвичай неефективний при абсансах (малих епілептичних нападах) та міоклонічних нападах. Окремі повідомлення свідчать про те, що у пацієнтів з атиповими абсансами можливе посилення нападів.

### *Гематологічні ефекти.*

Із застосуванням карбамазепіну пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії; однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при прийманні препарату Мезакар<sup>®</sup> SR. Загальний ризик для хворих, які не отримували терапії карбамазепіном, становить 4,7 особи/1000000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік – для розвитку апластичної анемії.

Пацієнтів потрібно поінформувати про ранні ознаки токсичності та симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних та печінкових реакцій. Пацієнта слід попередити, що у випадку появи таких реакцій як жар, ангіна, шкірні висипання, виразки у ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура слід негайно

звернутися до лікаря.

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

Періодично або часто відзначається 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, рівня гемоглобіну та рівня заліза в сироватці крові).

*Серйозні дерматологічні реакції.* Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), або синдром Лайєлла, та синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні карбамазепіну виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати летальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН відзначаються протягом перших кількох місяців лікування карбамазепіном. За оцінками, ці дерматологічні реакції виникають у 1-6 з 10000 нових пацієнтів у країнах з населенням переважно білої раси. Однак у деяких азіатських країнах ризик може підвищуватися приблизно у 10 разів. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад ССД, синдром Лайєлла/ТЕН), прийом препарату Мезакар<sup>®</sup> SR слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

*Фармакогеноміка.*

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

Зв'язок із (HLA)-B\*1502

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. Поширеність цього алелю

HLA-B\*1502 варіюється від 2 % до 12 % у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан та становить приблизно 8 % у Тайланді. 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 алелю серед населення Азії становить понад 15 % (на Філіппінах та у деяких популяціях Малайзії). У Кореї та Індії поширеність даного алелю серед населення становить до 2 % та 6 % відповідно. Поширення алеля (HLA)-B\*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, а також серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення (< 1 %).

Поширеність алелю, зазначена у цьому документі, являє собою відсоток хромосом у визначених популяціях, які мають відповідний алель. Таким чином, відсоток пацієнтів, які мають копію алелю принаймні з однією з двох його хромосом (тобто «частота носійства»), майже вдвічі перевищує поширеність алелю. Тому відсоток пацієнтів, які можуть піддаватися ризику, майже вдвічі перевищує поширеність алелю.

У пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування карбамазепіном слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B\*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B\*1502 дає позитивний результат, то лікування препаратом Мезакар<sup>®</sup> SR розпочинати не слід, окрім випадків, коли відсутні інші варіанти терапевтичного лікування. При оцінці ризику слід пам'ятати, що алель HLA-B\*1502 також є фактором ризику для інших протиепілептичних препаратів. Пацієнти, які пройшли обстеження та отримали негативний результат щодо (HLA)-B\*1502, мають низький ризик розвитку ССД, хоча дуже рідко такі реакції можуть ще виникати.

Встановлено, що виявлення пацієнтів з наявністю алелю HLA-B\*1502 та відмова від застосування карбамазепіну у таких пацієнтів етнічної групи Хан знижує частоту випадків, зобумовлених карбамазепіном.

На даний час через відсутність даних точно невідомо, чи у всіх осіб південно-східного азійського походження існують ризики.

Алель (HLA)-B\*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ГЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ГЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ГЕН, пацієнтам, які мають алель (HLA)-B\*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-

B\*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг хворих, які вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями незалежно від присутності у генах пацієнта алеля (HLA)-B\*1502.

Результати генетичного скринінгу не повинні замінити відповідний клінічний нагляд, оскільки у багатьох носіїв HLA-B\*1502 не виникає ССД/ТЕН, у той час як у інших пацієнтів без генетичних факторів ризику ССД/ТЕН може розвиватися з інших причин. Ситуація є подібною для носіїв алелю HLA-A\*3101, які отримують лікування карбамазепіном. У цих пацієнтів не обов'язково виникає ССД/ТЕН, DRESS, AGEP або макуло-папульозний висип. Тим не менше, у пацієнтів без алелю HLA-A\*3101 серйозні побічні реакції з боку шкіри можуть виникати з інших причин. До теперішнього часу не проводили досліджень щодо того, наскільки інші чинники (такі як дози, дотримання режиму, супутні препарати та супутні захворювання) сприяють розвитку вказаних серйозних дерматологічних реакцій.

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

### Зв'язок із HLA-A\*3101

Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозінофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзентематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозний висип. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A\*3101, то від застосування препарату Мезакар® SR слід утриматися.

Дані ретроспективного аналізу у пацієнтів японської національності і жителів Північної Європи продемонстрували зв'язок між важкими ураженнями шкіри (ССД/ТЕН, DRESS, AGEP і макулопапульозний висип) у носіїв алелю HLA-A\*3101 гена людського лейкоцитарного антигену (HLA) та застосуванням карбамазепіну.

Поширеність цього алеля може відрізнятися у різних етнічних груп: близько 2-5 % у населення Європи, близько 10 % - у японців. Поширеність алеля становить менше 5 % у населення Австралії, Азії, Африки та Північної Америки. Для населення Західної Європи поширеність алеля HLA-A\*3101 оцінюється приблизно до 6,7 % залежно від географічного регіону. Винятки становлять від 5 % до 12 %. Поширеність більше 15 % встановлена у деяких етнічних груп Південної Америки (Аргентина та Бразилія), корінних жителів Північної Америки (племена Навахо і Сіокс, в Мексиці - Санора Сері), Південної Індії (Таміл Наду).

Поширеність алелю, зазначена у цьому документі, являє собою відсоток хромосом у визначених популяціях, які мають відповідний алель. Таким чином, відсоток пацієнтів, які мають копію алелю принаймні з однією з двох його хромосом (тобто «частота носійства»), майже вдвічі перевищує поширеність алеля. Тому відсоток пацієнтів, які можуть піддаватись ризику, майже вдвічі перевищує поширеність алеля.

Перед початком лікування препаратом Мезакар<sup>®</sup> SR у можливих носіїв алеля HLA-A\*3101 (наприклад, пацієнтам японської національності, європеїдам, корінним жителям Америки, латиноамериканцям, народам півдня Індії та арабам) рекомендується проводити скринінг по даному алелю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосовувати карбамазепін у носіїв даного алеля слід тільки в тому випадку, якщо користь від терапії перевищує можливий ризик. Скринінг по алелю HLA-A\*3101 загалом не вимагається у пацієнтів, які вже отримували карбамазепін протягом тривалого періоду, оскільки ССД/ТЕН, АGER, DRESS та макулопапульозний висип зазвичай спостерігаються лише протягом перших кількох місяців терапії.

#### Обмеження генетичного скринінгу

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

#### *Інші дерматологічні реакції.*

Можливий також розвиток скороминущих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при постійному дозуванні карбамазепіну, так і після зниження дози препарату. Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від легких скороминущих 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-A\* 3101 пов'язана з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри при застосуванні карбамазепіну, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання). Однак не було встановлено, що наявність (HLA)-B\*1502 може свідчити про ризик виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

*Гіперчутливість.* Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи DRESS, множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (включаючи руйнування та зникнення внутрішньо-жовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливі клінічні прояви з боку інших органів (легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка).

Наявність у пацієнта алеля HLA-A\* 3101 пов'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри при застосуванні карбамазепіну, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

Пацієнтів з реакціями гіперчутливості при застосуванні карбамазепіну потрібно проінформувати про те, що приблизно у 25-30 % таких пацієнтів також можуть виникати реакції гіперчутливості при застосуванні окскарбазепіну.

При застосуванні карбамазепіну та ароматичних протиепілептичних препаратів (наприклад, фенітоїну, примідону та фенобарбіталу) можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату Мезакар<sup>®</sup> SR слід негайно припинити.

*Напади.* Оскільки карбамазепін може спричиняти або посилювати абсанси, Мезакар<sup>®</sup> SR слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У разі провокування нападів застосування препарату Мезакар<sup>®</sup> SR слід негайно припинити.

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

*Функція печінки.* Упродовж терапії карбамазепіном необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому рівні та періодичні оцінки цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При загостренні порушень функції печінки або пацієнтам з активною фазою захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату Мезакар<sup>®</sup> SR.

Деякі показники лабораторних аналізів, за допомогою яких оцінюють функціональний стан печінки, у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ). Це, імовірно,



відбувається через індукцію печінкових ферментів. Індукція ферментів може також призводити до помірного підвищення рівня лужної фосфатази. Таке підвищення функціональної активності печінкового метаболізму не є показанням для відміни карбамазепіну.

Тяжкі реакції з боку печінки через застосування карбамазепіну спостерігаються дуже рідко. У разі виникнення ознак і симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратом Мезакар<sup>®</sup> SR призупинити до отримання результатів обстеження.

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

*Гіпонатріємія.* Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів із супутнім лікуванням лікарськими засобами, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію у крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в 1 місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. Слід у даному випадку обмежувати кількість вживання води.

*Гіпотиреоїдизм.* Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози. У зв'язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів з гіпотиреоїдизмом. Відповідно, рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози для визначення дози замісної гормональної терапії.

*Антихолінергічні ефекти.* Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі повинні перебувати під пильним наглядом під час терапії.

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

*Суїцидальні думки та поведінка.* Було зареєстровані кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Метааналіз даних, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике підвищення

ризикую появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну.

Тому пацієнтів необхідно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо потрібно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які доглядають за пацієнтами) слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

*Ендокринні ефекти.* Через індукцію ферментів печінки карбамазепін може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону. Це може призвести до зниження ефективності контрацепції, рецидиву симптомів або проривних кровотеч чи кров'яних виділень. Пацієнтки, які приймають Мезакар<sup>®</sup> SR і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або для таких пацієнток слід розглянути можливість використання альтернативних негормональних методів контрацепції.

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

*Зниження дози та відміна препарату.* Раптова відміна карбамазепіну може спровокувати напади, тому препарат слід відмінити поступово протягом 6 місяців. При необхідності у пацієнтів з епілепсією раптово відмінити терапію препаратом Мезакар<sup>®</sup> SR перехід на новий протиепілептичний препарат слід здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами (наприклад діазепамом внутрішньовенно, ректально або фенітоїном внутрішньовенно).

*Падіння.* Лікування карбамазепіном може бути пов'язане із розвитком атаксії, запаморочення, сонливості, артеріальної гіпотензії, сплутаності свідомості або в'ялості (див. «Побічні реакції»), що може призвести до падіння і, відповідно, до переломів або інших травм. Для пацієнтів із захворюваннями, станами або при прийомі лікарських засобів, що посилюють ці стани, слід регулярно проводити повну оцінку ризиків розвитку падінь при довготривалому лікуванні карбамазепіном.

*Фотосенсибілізація.* Під час лікування карбамазепіном пацієнти повинні захищатися від впливу сильних сонячних променів через ризик фотосенсибілізації.

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

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

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози) може знижуватись як внаслідок судом, спричинених захворюванням, так і внаслідок побічних ефектів пов'язаних із застосуванням препарату Мезакар<sup>®</sup> SR таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія, порушення акомодатії та порушення зору. Тому пацієнтам слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

Існують чіткі свідчення про ризик для людського плода. Тому карбамазепін не слід застосовувати у період вагітності, якщо це не є абсолютно необхідним.

У тварин пероральне застосування карбамазепіну спричиняло розвиток дефектів.

У дітей, матері яких страждають на епілепсію, відзначається схильність до порушень внутрішньоутробного розвитку, у тому числі вроджених вад розвитку. Повідомляли про імовірність того, що карбамазепін, як і більшість протиепілептичних засобів, підвищує частоту даних порушень, однак переконливі докази у рамках контрольованих досліджень монотерапії карбамазепіном відсутні. Разом з тим повідомляли про асоційовані із застосуванням карбамазепіну порушення внутрішньоутробного розвитку та вроджені вади розвитку, у тому числі про щілину хребта та інші вроджені аномалії, наприклад щелепно-лицьові дефекти, кардіоваскулярні вади розвитку, гіпоспадію та аномалії розвитку різних систем організму. Слід мати на увазі, що порушення розвитку, включаючи вади, спостерігаються в 2-3 рази частіше у дітей пацієнток з епілепсією, ніж у здорових осіб. Ступінь, з якою ці ефекти можуть бути пов'язані з карбамазепіном або основним захворюванням, повністю не встановлений.

За даними Північноамериканського реєстру вагітних, частота серйозних вад розвитку, що відносяться до структурних аномалій, які вимагають хірургічної,

медикаментозної або косметичної корекції, діагностованих протягом 12 тижнів після народження, становила 3,0 % (95 % ДІ 2,1 - 4,2 %) серед вагітних, які приймали у першому триместрі карбамазепін в якості монотерапії, та 1,1 % (95 % ДІ 0,35 - 2,5 %) серед вагітних, які не приймали жодних протиепілептичних препаратів (відносний ризик 2,7; 95 % ДІ 1,1 - 7,0 %).

*Слід мати на увазі такі дані.*

- Застосування препарату Мезакар<sup>®</sup> SR вагітним жінкам, хворим на епілепсію, потребує особливої уваги.
- Якщо жінка, яка отримує препарат Мезакар<sup>®</sup> SR, завагітніла, планує вагітність або під час вагітності з'являється необхідність застосування карбамазепіну, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у I триместрі вагітності).
- Жінкам репродуктивного віку по можливості Мезакар<sup>®</sup> SR слід призначати як монотерапію.
- Рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну у плазмі крові.
- Пацієток потрібно поінформувати про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та слід надавати їм можливість антенатального скринінгу.
- Характер лікування карбамазепіном та його необхідність слід завжди ретельно планувати та оцінювати у пацієток з епілепсією, які бажають завагітніти. У період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання загрожуватиме здоров'ю як матері, так і дитини.

Зокрема, у період з 20-го по 40-й день вагітності доза карбамазепіну повинна бути мінімальною. Аномалії розвитку, імовірно, зобумовлюються піковими рівнями карбамазепіну у плазмі. Відповідно, протягом цього періоду загальну добову дозу препарату слід вводити кількома розділеними дозами впродовж доби. Рекомендується моніторинг рівнів карбамазепіну у плазмі крові. Концентрація у плазмі крові може підтримуватися на нижньому кінці терапевтичного діапазону (4-12 мкг/мл) за умови забезпечення контролю судом. Існують дані про те, що ризик вад розвитку при застосуванні карбамазепіну залежить від його дози, тобто у дозі <400 мг на добу частота аномалій розвитку була меншою, ніж при застосуванні вищих доз карбамазепіну.

Упродовж вагітності та після пологів пацієнтки повинні залишатися під наглядом (моніторинг рівнів карбамазепіну у сироватці крові та ЕЕГ). Концентрація карбамазепіну у плазмі крові повинна підтримуватися на нижньому кінці

терапевтичного діапазону (3-7 мкг/мл).

Ризик вад розвитку підвищується при комбінованій терапії, тому слід уникати комбінації карбамазепіну з іншими протиепілептичними засобами або іншими препаратами для додаткового зменшення ризику. Показана монотерапія карбамазепіном. Існують дані про те, що ризик виникнення вад розвитку при застосуванні карбамазепіну у складі політерапії може відрізнитися, залежно від супутніх препаратів, та може бути більшим при застосуванні комбінацій, що включають вальпроат.

Зважаючи на властивість карбамазепіну індукувати ферменти, до та під час вагітності рекомендується прийом фолієвої кислоти (профілактика вад розвитку мозкової трубки). Впродовж останніх тижнів вагітності матері (а після пологів - також дитині) слід вводити вітамін К для уникнення геморагічних ускладнень.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, матері яких приймали карбамазепін або інший протисудомний препарат незадовго до або під час пологів. Регулярний прийом карбамазепіну матір'ю також може провокувати симптоми відміни (блювання, діарея та/або розлади травлення) у новонароджених.

*Спостереження та профілактика.* Відомо, що у період вагітності можливий розвиток недостатності фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть підвищувати рівень недостатності фолієвої кислоти, тому рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та у період вагітності.

*Новонароджені.* З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін К<sub>1</sub> матерям протягом останніх тижнів вагітності та новонародженим дітям.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання, блювання, діареї та/або поганого апетиту у новонароджених, що пов'язують із прийомом карбамазепіну та інших протисудомних препаратів.

*Годування груддю.* У дослідженнях на щурах спостерігалися побічні ефекти у потомства самиць, яким вводили карбамазепін. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % концентрації у плазмі крові). Переваги грудного годування з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Користь грудного годування, як правило, переважає ризик розвитку побічних ефектів. Годування груддю слід припинити, якщо дитина погано набирає вагу, є занадто сонливою або у неї виникають алергічні реакції на шкірі. У дітей, які отримували карбамазепін антенатально або з грудним молоком, описані випадки холестатичного гепатиту, у зв'язку з чим слід проводити

спостереження за такими дітьми з метою діагностики побічних ефектів з боку гепатобіліарної системи. Матері, які отримують карбамазепін, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

### *Фертильність.*

Дуже рідко повідомляли про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або про відхилення від норми показників сперматогенезу. Проте причинний зв'язок цих порушень із карбамазепіном поки що не встановлений.

### **Спосіб застосування та дози**

Мезакар® SR призначати перорально; зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на два прийоми. Приймати препарат можна під час їди, після їди або у проміжках між прийомами їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Тривалість застосування залежить від показання та індивідуальної реакції хворого на препарат.

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

### *Епілепсія*

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

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

Для підбору оптимальної дози препарату може виявитися корисним визначення рівня активної речовини у плазмі крові. Терапевтична концентрація препарату у плазмі крові має становити 4-12 мкг/мл (від 17 до 50 мкмоль/л).

У деяких пацієнтів при застосуванні таблеток пролонгованої дії може виникнути необхідність у підвищенні дози препарату.

## *Дорослі*

Рекомендована початкова доза – по 100-200 мг 1-2 рази на добу, потім поступово збільшувати дозу до досягнення оптимального ефекту; зазвичай добова доза становить 800-1200 мг, розподілена на 2 прийоми. Деяким пацієнтам може бути знадобитися доза Мезакар<sup>®</sup> SR, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг/добу.

## *Пацієнти літнього віку.*

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози Мезакар<sup>®</sup> SR слід підбирати з обережністю.

## *Діти віком від 5 років.*

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

- Діти віком від 5 до 10 років – 400-600 мг/добу.
- Діти віком від 10 до 15 років – 600-1000 мг/добу.
- Дітям віком від 15 років дозування як у дорослих.

Для різного віку рекомендуються нижченаведені максимальні добові дози:

- До 6 років: 35 мг/кг/добу
- 6-15 років: 1000 мг/добу
- > 15 років: 1200 мг/добу.

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

Діапазон доз становить від 400 до 1600 мг/добу, розподілених на 2 прийоми.

При лікуванні гострих маніакальних станів дозу Мезакар<sup>®</sup> SR слід підвищувати досить швидко до 800 мг/добу. У разі підтримуючої терапії біполярних розладів з метою забезпечення оптимальної переносимості рекомендується поступове збільшення малими дозами.

## *Алкогольний абстинентний синдром.*

Середня доза становить 600 мг на добу, розподілена на 2 прийоми. У тяжких випадках протягом перших днів дозу можна підвищити (наприклад, до 1200 мг на добу, розподілену на 2 прийоми).

При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинати комбінацією карбамазепіну із седативно-снودійними препаратами (наприклад, із

клометіазолом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозувань. Після завершення гострої фази лікування карбамазепіном можна продовжувати у вигляді монотерапії.

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

Початкова доза препарату Мезакар<sup>®</sup> SR становить 200-400 мг на добу (100 мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку). Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 400-800 мг, розподілену на 1-2 прийоми). У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату 1600 мг. Максимальна рекомендована доза карбамазепіну – 1200 мг/добу. Після припинення больових відчуттів дозу слід поступово знижувати до мінімальної підтримуючої.

## **Діти**

Дітям з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну може бути необхідним застосування вищих доз препарату (із розрахунку на кілограм маси тіла) порівняно з дорослими. Таблетки Мезакар<sup>®</sup> SR можна приймати дітям віком від 5 років.

## **Передозування**

*Симптоми.* Симптоми і скарги, що виникають при передозуванні, зазвичай відображають ураження центральної нервової, серцево-судинної і дихальної систем, а також побічні реакції на препарат, вказані у розділі «Побічні реакції».

*Центральна нервова система:* пригнічення функцій центральної нервової системи (ЦНС); дезорієнтація, пригнічений рівень свідомості, сонливість, збудження, галюцинації, кома; затуманення зору, нерозбірливе мовлення, 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; синкопе, зв'язане з зупинкою серця, що супроводжується втратою свідомості.

*Шлунково-кишковий тракт:* блювання, затримка їжі у шлунку, зниження моторики товстої кишки.



*Кістково-м'язова система:* повідомляли про окремі випадки рабдоміолізу, пов'язаного з токсичним впливом карбамазепіну.

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

*Зміни 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 у плазмі крові для підтвердження отруєння цим засобом та оцінки ступеня передозування.

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

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

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

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Гемодіаліз є ефективним методом лікування при передозуванні карбамазепіном. Повідомляли про неефективність форсованого діурезу 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.

## **Побічні реакції**

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

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* лейкопенія; тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, лімфоаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз, гемолітична анемія, недостатність кісткового мозку.

*З боку імунної системи:* мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, ознаками, що нагадують лімфому, артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних протоків), що виникають у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад, печінки, легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки), асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією, анафілактичні реакції, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), ангіоневротичний набряк, гіпогаммаглобулінемія.

*З боку ендокринної системи:* набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами, судомами, дезорієнтацією, погіршенням сприйняття, порушенням зору або енцефалопатією («синдром порушення секреції антидіуретичного гормону», SIADH); підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами

як галакторея, гінекомастія.

*З боку обміну речовин та порушення харчування:* недостатність фолатів, зниження апетиту, гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія та змішана порфірія), негостра порфірія (пізня порфірія шкіри).

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

*З боку нервової системи:* запаморочення, атаксія, сонливість, седативний ефект, погіршення пам'яті, головний біль, диплопія, порушення акомодатії зору (наприклад, затуманення зору); аномальні мимовільні рухи (наприклад, тремор, дистонія, тик), ністагм; орофасціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад, дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невропатія, парестезії, м'язова слабкість, парез; порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром (NMS), асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія.

*З боку органів зору:* порушення акомодатії (наприклад, затуманення зору), помутніння кришталика, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

*З боку слуху та лабіринту вуха:* розлади слуху, наприклад, дзвін у вухах, підвищення слухової чутливості, зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти звуку.

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

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* реакції гіперчутливості з боку легенів, що характеризуються гарячкою, задишкою, пневмонітом або пневмонією.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, сухість у роті, діарея або запор, абдомінальний біль, глосит, стоматит, панкреатит, коліт.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів, яке зазвичай не має клінічної значущості), збільшення рівня лужної фосфатази в крові, збільшення рівня трансаміназ, гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця, гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

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

*З боку опорно-рухового апарату, системи сполучної тканини та кісткової тканини:* м'язова слабкість, артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення кісткового метаболізму (зниження кальцію та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомалаяції або остеопорозу), переломи, зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

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

*З боку репродуктивної системи:* статева дисфункція, імпотенція, еректильна дисфункція, порушення сперматогенезу (зі зниженням кількості та/або рухливості сперматозоїдів); порушення чоловічої фертильності та/або порушення сперматогенезу.

*Загальні порушення:* загальна слабкість.

*Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень:* підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів, яке зазвичай не має клінічної значущості), збільшення рівня лужної фосфатази в крові, збільшення рівня трансаміназ, збільшення внутрішньоочного тиску, збільшення рівня холестерину у крові (у тому числі збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів), збільшення рівнів тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (вільного тироксину ( $FT_4$ ), тироксину ( $T_4$ ), трийодтироніну ( $T_3$ )) і підвищення рівня тиреостимулювального гормону (TSH), що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; збільшення рівню пролактину в крові, гіпогаммаглобулінемія.

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

## **Термін придатності**

3 роки.

## **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

## **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у картонній упаковці.

## **Категорія відпуску**

За рецептом.

## **Виробник**

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/ KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

## **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/ SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).