

## **Склад**

*діюча речовина:* carbamazepine;

1 таблетка містить карбамазепіну 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, коповідон, повідон, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат, натрію лаурилсульфат.

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричні, з рискою і фаскою.

## **Фармакотерапевтична група**

Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду. Код АТХ N03A F01.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

*Як протисудомний засіб:* спектр активності препарату як протиепілептичного лікарського засобу охоплює: парціальні напади (прості і комплексні) із вторинною генералізацією і без неї; генералізовані тоніко-клонічні судомні напади, а також комбінації вказаних типів нападів.

Механізм дії карбамазепіну – активної речовини препарату – з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Цілком можливо, що головним механізмом дії препарату може бути запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів, яка залежить від тривалості застосування і вольтажу.

Тоді як зниження вивільнення глутамату і стабілізація мембран нейронів може пояснити протисудомну дію препарату, антиманіакальний ефект карбамазепіну може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

При застосуванні препарату як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) була відзначена психотропна дія препарату, яка частково

проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності. За даними ряду досліджень, вплив препарату на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або сумнівним, або негативним. В інших дослідженнях був відзначений позитивний вплив препарату на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам'ятовування.

Як *нейротропний засіб* препарат ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, препарат можна 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 ґенезу препарат зменшує діурез і відчуття спраги.

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

#### *Фармакокінетика.*

Після прийому таблеток карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і дещо повільно. Після разового прийому звичайної таблетки  $C_{max}$  у плазмі крові досягається через 12 годин. Не відзначається клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування активної речовини після застосування різних лікарських форм карбамазепіну для прийому внутрішньо. Після одноразового прийому внутрішньо таблетки препарату, що містить 400 мг карбамазепіну, середнє значення  $C_{max}$  незміненої активної речовини досягає близько 4,5 мкг/мл.

Біодоступність різних лікарських форм карбамазепіну для перорального прийому, як було показано, лежить у межах 85-100 %.

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

Рівноважні концентрації препарату у плазмі крові досягаються у межах 1-2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими

засобами, які застосовують одночасно), а також від стану пацієнта, дози препарату і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості пацієнтів ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрації карбамазепіну-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) досягають майже 30 % порівняно з концентраціями карбамазепіну.

Біодоступність різних препаратів карбамазепіну може відрізнятися; така властивість дає змогу уникнути зміни лікарської форми, що може призвести до зниження ефекту при застосуванні лікарського засобу або ризику появи епілептичних нападів на тлі прийому лікарського засобу або появи надмірних побічних ефектів.

За умови повної абсорбції карбамазепіну уявний об'єм розподілу становить від 0,8 до 1,9 л/кг. Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. Зв'язування карбамазепіну з білками плазми крові становить 70-80 %. Концентрація незміненого карбамазепіну у спинномозковій рідині і слині пропорційна до частини незв'язаної з білками активної речовини (20-30 %). Концентрація карбамазепіну у грудному молоці становить 25-60 % його рівня у плазмі крові.

Карбамазепін метаболізується у печінці переважно епоксидним шляхом, унаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат з глюкуроновою кислотою. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну у карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4. Унаслідок 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 уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT2B7).

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

Середній  $T_{1/2}$  метаболіту 10,11-епоксиду з плазми крові становить приблизно 6 годин після разового перорального прийому епоксиду.

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

*Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.*

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

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

*Пацієнти з порушеною функцією нирок або печінки.* Даних про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів з порушеннями 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.

Препарат можна застосовувати як монотерапію, так і у 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 та атипова).
- Ідіопатична невралгія язикового нерва

## **Протипоказання**

Препарат не слід призначати:

- при встановленій гіперчутливості до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських засобів (таких як трициклічні антидепресанти), або до будь-якого іншого компонента препарату;
- при атріовентрикулярній блокаді;
- пацієнтам з пригніченням кісткового мозку в анамнезі;
- пацієнтам з печінковою порфірією (наприклад гострою інтермітуючою порфірією, змішаною порфірією, пізньою порфірією шкіри) в анамнезі;
- у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

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

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

Карбамазепін є потужним індуктором CYP3A4 та інших ферментних систем фази I і 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 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 необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропексифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

Антибіотики: макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин, тролеандоміцин, джозаміцин, 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 травної системи: 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 необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо препарат приймати одночасно з такими лікарськими засобами:*

Антипсихотичні препарати: локсапін, кветіапін.

Протиепілептичні засоби: примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід, валпромід і бриварацетам.

*Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові. Може бути необхідною корекція дози препарату при одночасному застосуванні з нижчезазначеними лікарськими засобами.*

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, фенсуксимід, фенітоїн (щоб уникнути інтоксикації фенітоїном і субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендовано скорегувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові до 13 мкг/мл перед початком лікування карбамазепіном) і фосфенітоїн, примідон і 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.

Мефлоксін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту препарату. Відповідно дозу препарату необхідно відкоригувати.

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

*Вплив препарату на рівень у плазмі крові одночасно призначених лікарських засобів.* Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові і 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 (антипірін), трамадол.

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

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

Противблювальні препарати: аперпітант.

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

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Противпухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсиролімус.

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

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

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або противастматичні препарати: теофілін.

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

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

Кортикостероїди: зокрема преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

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



*Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.* Одночасне застосування карбамазепіну і леветирацетаму може призвести до посилення токсичності карбамазепіну.

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

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

Комбінована терапія препаратом і 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.

*Протипоказана взаємодія.* Оскільки карбамазепін структурно близький до трициклічних антидепресантів, препарат не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами 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 хибно-позитивний результат ВЕРХ-аналізу (високоєфективна рідинна хроматографія) для визначення концентрації перфеназину.

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

**Особливості застосування.** Препарат слід призначати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик і за умови ретельного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, і пацієнтів з перерваними курсами терапії карбамазепіном.

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

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

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

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

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

Пацієнтів потрібно проінформувати про ранні ознаки токсичності і симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних і 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 і потрібно здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування препаратом необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування препарату 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 препарату. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії і періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів і рівня

гемоглобіну).

*Серйозні дерматологічні реакції.* Серйозні дерматологічні реакції, які включають синдром Лайелла (СЛ) і синдром Стівенса—Джонсона (ССД), при застосуванні препарату виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю і мати летальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/СЛ відзначаються протягом перших кількох місяців лікування препаратом. При розвитку ознак і симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад ССД, СЛ), прийом препарату слід негайно припинити і 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. Існують дані про ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан, які продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД/СЛ, пов'язаними з карбамазепіном, і наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелі (HLA)-B\*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад Тайвань, Малайзія і Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B\*1502. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах, у Таїланді, Гонконгу і Малайзії, приблизно 10 % - у Тайвані, майже 4 % - у Північному Китаї, приблизно від 2 % до 4 % - у Південній Азії (включаючи Індію) і менше 1 % - у Японії і Кореї. Поширення алеля (HLA)-B\*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки і латиноамериканського населення.

У тих пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування препаратом слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B\*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B\*1502 дає позитивний результат, то лікування препаратом розпочинати не слід, окрім випадків, коли відсутні інші варіанти терапевтичного лікування. 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.

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/СЛ у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/СЛ. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/СЛ, 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 препарат, оскільки ризик виникнення ССД/СЛ значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності у генах пацієнта алеля (HLA)-B\*1502.

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

Зв'язок із HLA-A\*3101. Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, СЛ, DRESS, AGER, макулопапульозні висипання. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A\*3101, то від застосування препарату слід утриматися.

Обмеження генетичного скринінгу. Результати генетичного скринінгу не повинні замінювати відповідний клінічний нагляд і 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 і рівень моніторингу шкірних порушень не вивчалися.

*Інші дерматологічні реакції.* Можливий також розвиток скороминущих і 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, 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'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, 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.* Препарат 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 і синдромом зникнення жовчних протоків (включаючи руйнування і зникнення внутрішньожовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

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

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

При застосуванні карбамазепіну і фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі ознак і симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату слід негайно припинити.

*Напади.* Препарат 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 слід негайно припинити.

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

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

Деякі показники лабораторних аналізів, за допомогою яких оцінюють функціональний стан печінки, у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гамма-глутамілтрансфераза. 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 призупинити до отримання результатів обстеження.

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

*Гіпонатріємія.* Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів з супутнім лікуванням лікарськими засобами, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію у крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в один 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.

*Антихолінергічні ефекти.* Препарат проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском і 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 і поведінка.* Було зареєстровано кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Існує інформація про метааналіз даних, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, який також показав невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну.

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

у разі появи ознак суїцидальних думок і поведінки.

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

**Жінки репродуктивного віку.** Карбамазепін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризик серйозних вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Період годування груддю. Фертильність»).

**Якщо після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування не буде визнано, що користь від застосування карбамазепіну переважає потенційні ризики, карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку.**

**Жінки репродуктивного віку повинні бути повністю проінформовані про потенційний ризик для плода, якщо вони приймають карбамазепін під час вагітності.**

**Перед початком лікування карбамазепіном жінкам фертильного віку слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність.**

**Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом двох тижнів після припинення лікування. Через індукцію ферментів карбамазепін може призвести до порушення терапевтичного ефекту гормональних контрацептивів, тому жінкам фертильного віку слід проконсультуватися щодо використання інших ефективних методів контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Період годування груддю. Фертильність»).**

**Жінкам репродуктивного віку слід проконсультуватися з лікарем, як тільки буде плануватися вагітність, щоб обговорити перехід на альтернативне лікування до зачаття та до припинення контрацепції**

**(див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Період годування груддю. Фертильність»).**

**Жінкам репродуктивного віку слід поради негайно звернутися до лікаря, якщо настала вагітність або пацієнтка думає, що може бути вагітна і приймає карбамазепін.**

*Моніторинг рівня препарату у плазмі крові.* Незважаючи на те, що кореляція між дозуванням і 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 і підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату.

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна препарату може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відмінити поступово протягом 6 місяців. При необхідності раптової відміни терапії препаратом пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат потрібно здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами (наприклад діазепамом внутрішньовенно, ректально або фенітоїном внутрішньовенно).

Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

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

Карбамазепін є потужним індуктором CYP3A4 та інших ферментних систем фази I і 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 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 необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

Антибіотики: макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин, тролеандоміцин, джозаміцин, 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 травної системи: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксипутинін, 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 необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо препарат приймати одночасно з такими лікарськими засобами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроева кислота, валноктамід і валпромід.

*Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.* Може бути необхідною корекція дози препарату при одночасному застосуванні з нижчезазначеними лікарськими засобами.

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, фенсуксимід, фенітоїн (щоб уникнути інтоксикації фенітоїном і субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендовано скорегувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові до 13 мкг/мл перед початком лікування карбамазепіном) і фосфенітоїн, примідон і 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.

Мефлоксін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту препарату. Відповідно дозу препарату необхідно відкоригувати.

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

*Вплив препарату на рівень у плазмі крові одночасно призначених лікарських засобів.* Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові і 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 (антипірін), трамадол.

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

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

Противблювальні препарати: аперпітант.

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

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус.

Нейролептичні препарати: клозапін, галоперидол і 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).

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

пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадин.

Кортикостероїди: зокрема преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

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

*Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.* Одночасне застосування карбамазепіну і леветирацетаму може призвести до посилення токсичності карбамазепіну.

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

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

Комбінована терапія препаратом і 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.

*Протипоказана взаємодія.* Оскільки карбамазепін структурно близький до трициклічних антидепресантів, препарат не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами 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 хибно-позитивний результат ВЕРХ-аналізу (високоєфективна рідинна хроматографія) для

визначення концентрації перфеназину.

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

**Застосування у період вагітності або годування груддю**

***Вагітність.***

***Загальний ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних лікарських засобів (ПЛЗ).***

Усім жінкам репродуктивного віку, які приймають протиепілептичну терапію, і особливо жінкам, які планують вагітність, та вагітним жінкам, слід надавати медичні консультації щодо потенційного ризику для плода, викликаного судомами і застосуванням протиепілептичних лікарських засобів.

Слід уникати раптового припинення лікування ПЛЗ, оскільки це може призвести до виникнення судом, які можуть мати серйозні наслідки для жінки та майбутньої дитини.

Якщо це можливо, для лікування епілепсії під час вагітності надається перевага монотерапії, оскільки терапія з кількома ПЛЗ може бути пов'язана з більш високим ризиком вроджених вад розвитку.

***Ризики, пов'язані з карбамазепіном.***

Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. Пренатальний вплив карбамазепіну може підвищити ризики вроджених вад розвитку та інших несприятливих наслідків щодо розвитку. Вплив карбамазепіну під час вагітності пов'язаний з частотою серйозних вад розвитку в 2-3 рази вище, ніж у загальній популяції, де частота становить 2-3 %.

Повідомлялося про такі вади розвитку, як дефекти нервової трубки плоду, черепно-лицьові дефекти, такі як розщелина губи/піднебіння, серцево-судинні вади розвитку, гіпоспадія, гіпоплазія пальців та інші аномалії, що стосуються різних систем організму дитини, народженої матір'ю, яка застосовувала карбамазепін під час вагітності.

Рекомендується спеціалізоване антенатальне спостереження за цими вадами розвитку. Повідомлялося про порушення нервового розвитку серед дітей, народжених жінками з епілепсією, які під час вагітності застосовували карбамазепін окремо або в комбінації з іншими ПЛЗ.

**Дослідження, пов'язані з ризиком розвитку розладів нервової системи у дітей, які під час вагітності отримували карбамазепін, є суперечливими і ризик їх розвитку не можна виключити.**

**Якщо після ретельного розгляду альтернативних варіантів лікування не буде визнано, що користь переважає ризики, карбамазепін не слід застосовувати жінкам під час вагітності. Жінка повинна бути повністю поінформована та розуміти ризики прийому карбамазепіну під час вагітності.**

**Дані свідчать про те, що ризик виникнення вад розвитку при застосуванні карбамазепіну може залежати від дози. Якщо на основі ретельної оцінки користь/ризик альтернативний варіант лікування не підходить, і лікування карбамазепіном продовжується, слід застосовувати монотерапію карбамазепіном у найнижчій ефективній дозі та здійснювати моніторинг його рівня у плазмі крові. Концентрацію в плазмі можна підтримувати в нижній частині терапевтичного діапазону від 4 до 12 мкг/мл за умови підтримки контролю над судомою.**

**Повідомлялося, що деякі ПЛЗ, такі як карбамазепін, знижують рівень фолатів у сироватці крові. Цей дефіцит може сприяти підвищенню частоти вроджених вад розвитку у дитини, народженої матір'ю з епілепсією. До і під час вагітності рекомендується приймати фолієву кислоту. Для попередження порушень згортання крові у дитини також рекомендовано давати вітамін K<sub>1</sub> матері протягом останніх тижнів вагітності, а також новонародженим.**

**Якщо жінка планує завагітніти, до зачаття і до припинення контрацепції слід докласти всіх зусиль, щоб перейти на відповідне альтернативне лікування. Якщо жінка завагітніла під час прийому карбамазепіну, її слід направити до спеціаліста, щоб повторно оцінити метод лікування та розглянути альтернативні варіанти.**

**У тварин пероральне застосування карбамазепіну спричиняло розвиток дефектів.**

*Годування груддю.*

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. Матері, які отримують препарат, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

## *Фертильність.*

Дуже рідко повідомлялося про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або про відхилення від норми показників сперматогенезу.

## *Жінки репродуктивного віку.*

**Карбамазепін не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли потенційна користь від застосування карбамазепіну переважає потенційний ризик альтернативних варіантів лікування. Жінка повинна бути повністю поінформована і розуміти потенційний ризик для плода при прийомі карбамазепіну під час вагітності, тому важливо планувати вагітність заздалегідь. Перед початком лікування карбамазепіном слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність у жінок репродуктивного віку.**

**Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час та після припинення лікування протягом двох тижнів. Через індукцію ферментів карбамазепін може призвести до порушення терапевтичного ефекту гормональних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому жінкам репродуктивного віку слід проконсультуватися щодо застосування інших ефективних методів контрацепції. Слід використовувати принаймні один ефективний метод контрацепції (наприклад, внутрішньоматковий) або дві додаткові форми контрацепції, включаючи бар'єрний метод. При виборі методу контрацепції слід оцінювати індивідуальні обставини, залучаючи пацієнтку до обговорення.**

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*** Здатність пацієнта, який приймає препарат, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози) може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості, тому при керуванні автомобілем або іншими механізмами пацієнту слід бути обережним.

## **Особливості щодо застосування**

Препарат слід призначати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик і за умови ретельного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, і пацієнтів з перерваними курсами терапії карбамазепіном.

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

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

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

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

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

Пацієнтів потрібно проінформувати про ранні ознаки токсичності і симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних і 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 і потрібно здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування препаратом необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування препарату 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 препарату. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії і періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів і рівня



гемоглобіну).

*Серйозні дерматологічні реакції.* Серйозні дерматологічні реакції, які включають синдром Лайелла (СЛ) і синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні препарату виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю і мати летальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/СЛ відзначаються протягом перших кількох місяців лікування препаратом. При розвитку ознак і симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад ССД, СЛ), прийом препарату слід негайно припинити і 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. Існують дані про ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан, які продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД/СЛ, пов'язаними з карбамазепіном, і наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелі (HLA)-B\*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад Тайвань, Малайзія і Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B\*1502. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах, у Таїланді, Гонконгу і Малайзії, приблизно 10 % - у Тайвані, майже 4 % - у Північному Китаї, приблизно від 2 % до 4 % - у Південній Азії (включаючи Індію) і менше 1 % - у Японії і Кореї. Поширення алеля (HLA)-B\*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки і латиноамериканського населення.

У тих пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування препаратом слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B\*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B\*1502 дає позитивний результат, то лікування препаратом розпочинати не слід, окрім випадків, коли відсутні інші варіанти терапевтичного лікування. 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.

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/СЛ у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/СЛ. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/СЛ, 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 препарат, оскільки ризик виникнення ССД/СЛ значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності у генах пацієнта алеля (HLA)-B\*1502.

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

Зв'язок із HLA-A\*3101. Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, СЛ, DRESS, AGER, макулопапульозні висипання. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A\*3101, то від застосування препарату слід утриматися.

Обмеження генетичного скринінгу. Результати генетичного скринінгу не повинні замінювати відповідний клінічний нагляд і 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 і рівень моніторингу шкірних порушень не вивчалися.

*Інші дерматологічні реакції.* Можливий також розвиток скороминущих і 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, 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'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, 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.* Препарат може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи DRESS, множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинofilією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки і синдромом зникнення жовчних протоків (включаючи руйнування і зникнення внутрішньожовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

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

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

При застосуванні карбамазепіну і фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі ознак і симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату слід негайно припинити.

*Напади.* Препарат 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 слід негайно припинити.

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

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

Деякі показники лабораторних аналізів, за допомогою яких оцінюють функціональний стан печінки, у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гамма-глутамілтрансфераза. 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 призупинити до отримання результатів обстеження.

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

*Гіпонатріємія.* Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів з супутнім лікуванням лікарськими засобами, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію у крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в один 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.

*Антихолінергічні ефекти.* Препарат проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском і 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 і поведінка.* Було зареєстровано кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Існує інформація про метааналіз даних, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, який також показав невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки для карбамазепіну.

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

у разі появи ознак суїцидальних думок і поведінки.

*Ендокринні ефекти.* Через індукцію ферментів печінки препарат може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів і/або прогестерону. Це може призвести до зниження ефективності контрацепції, рецидиву симптомів або проривних кровотеч чи кров'яних виділень. Пацієнтки, які приймають препарат і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати лікарський засіб, 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 і 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 і підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату.

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна препарату може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відмінити поступово протягом 6 місяців. При необхідності раптової відміни терапії препаратом пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат потрібно здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами (наприклад діазепамом внутрішньовенно, ректально або фенітоїном внутрішньовенно).

Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

### **Спосіб застосування та дози**

Препарат призначати перорально; зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на два або три прийоми. Препарат можна приймати під час, після їди або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини, наприклад зі склянкою води.

Перед початком лікування пацієнти, які потенційно є носіями HLA-A\*3101 алелі за походженням, у разі можливості повинні пройти обстеження на наявність алелі, оскільки у цьому випадку може бути спровоковано розвиток тяжких побічних реакцій, таких як шкірні реакції.

*Епілєсія.* Лікування розпочинати із застосування низької добової дози із поступовим підвищенням дози препарату, яку необхідно відкоригувати з урахуванням потреб кожного пацієнта.

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

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

*Дорослі:* рекомендована початкова доза препарату становить по 100-200 мг 1-2 рази на добу. Потім дозу повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту; часто добова доза становить 800-1200 мг. Деяким пацієнтам може бути потрібна доза препарату, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

*Пацієнти літнього віку:* пацієнтам літнього віку через можливу лікарську взаємодію дозу препарату слід підбирати зважено.

*Діти:* лікування можна розпочинати із застосування 100 мг/добу; дозу підвищувати поступово — кожного тижня на 100 мг.

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

<b>Вік дитини</b>	<b>Добова доза</b>
5-10 років	400-600 мг ( за 2-3 прийоми)
10-15 років	600-1000 мг (за 2-5 прийомів)

Дітям віком від 15 років дозування як у дорослих.

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

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

*Гострі маніакальні стани і підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах.* Діапазон доз - приблизно від 400 до 1600 мг на добу; зазвичай - від 400 до 600 мг на добу, розподілених на 2-3 прийоми. При гострому маніакальному стані рекомендується достатньо швидке підвищення дози, тоді як з метою забезпечення оптимальної толерантності у рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендоване поступове підвищення малими дозами.

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

Ідіопатична невралгія трійчастого нерва і невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі (типова та атипова). Ідіопатична невралгія язиковоглоткового нерва. Початкова доза препарату становить 200-400 мг на добу (100 мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку). Її повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози по 200 мг 3-4 рази на добу). Для більшості пацієнтів доза препарату 200 мг 3 або 4 рази на добу є достатньою для підтримки безболісного стану. У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату 1600 мг. Після зникнення больових відчуттів дозу поступово знижувати до мінімальної підтримуючої.

## **Діти**

Дітям з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну може бути необхідним застосування вищих доз препарату (із розрахунку на 1 кілограм маси тіла) порівняно з дорослими. Препарат 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.

*З боку центральної нервової системи:* пригнічення функцій 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.

*З боку дихальної системи:* пригнічення дихання, набряк легенів.

*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; синкопе, пов'язане з зупинкою серця, що супроводжується втратою свідомості.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* блювання, затримка їжі у шлунку, зниження моторики товстої кишки.

*З боку кістково-м'язової системи:* повідомлялося про окремі випадки рабдоміолізу, пов'язаного з токсичним впливом карбамазепіну.

*З боку сечовидільної системи:* затримка сечі, олігурія або анурія, затримка рідини; гіпергідратація, зумовлена ефектом карбамазепіну, подібним за дією до антидіуретичного гормону.

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

*Лікування.* Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування має ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Проводиться визначення концентрації карбамазепіну у плазмі крові для підтвердження отруєння цим засобом та оцінки ступеня передозування.

Здійснюється евакуація вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Застосовується симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильна корекція електролітних розладів.

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

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомлялося про неефективність форсованого діурезу і перитонеального діалізу.

Необхідно передбачити можливість повторного посилення симптомів передозування на 2-й і 3-й день після його початку, що зумовлено уповільненим всмоктуванням препарату.

**Побічні реакції.** На початку лікування препаратом або при застосуванні надто великої початкової дози препарату, або при лікуванні пацієнтів літнього віку



виникають певні типи небажаних реакцій, наприклад з боку центральної нервової системи (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції.

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 і розподілити добову дозу препарату на більш дрібні (наприклад на 3-4) окремі дози.

*З боку системи крові і 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 і синдромом зникнення жовчних протоків (деструкція і 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, анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

*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; підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами як галакторея, гінекомастія, порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомалачії/остеопорозу; в окремих випадках – підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої

щільності і тригліцериди.

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

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

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

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

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

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

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

*З боку травної системи:* нудота, блювання, сухість у роті, діарея або запор, абдомінальний біль, глосит, стоматит, панкреатит, коліт.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (внаслідок індукції ферменту печінки), зазвичай не має клінічного значення; підвищення рівня лужної фосфатази крові; підвищення рівня трансаміназ; гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця, гранулематозний

гепатит, печінкова недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* алергічний дерматит, кропив'янка, іноді у тяжкій формі; ексfolіативний дерматит, еритродермія, системний червоний вовчак, свербіж, синдром Стівенса—Джонсона (у деяких країнах Азії також повідомлялося про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна і вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

*З боку опорно-рухового апарату, системи сполучної тканини і кісткової тканини:* м'язова слабкість, артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомалаяції/остеопорозу, переломи.

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

*З боку репродуктивної системи:* статеві дисфункція/імпотенція/еректильна дисфункція, порушення сперматогенезу (зі зниженням кількості/рухливості сперматозоїдів).

*Загальні порушення:* дуже часто – загальна слабкість.

*Інфекційні та паразитарні захворювання:* реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

*Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень:* підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів), яке зазвичай не має клінічної значущості; збільшення рівня лужної фосфатази у крові, рівня трансаміназ, внутрішньочного тиску; збільшення рівня холестерину у крові, збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності, збільшення рівнів тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) і підвищення рівня тиреостимулювального гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; збільшення рівня пролактину в крові, гіпогамаглобулінемія, зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

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

Здатність пацієнта, який приймає препарат, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози) може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості, тому при керуванні автомобілем або іншими механізмами пацієнту слід бути обережним.

## **Термін придатності**

3 роки.

## **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

## **Упаковка**

Таблетки по 200 мг № 10×2, № 20 у блістерах у коробці.

## **Категорія відпуску**

За рецептом.

## **Побічні ефекти**

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

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 і розподілити добову дозу препарату на більш дрібні (наприклад на 3-4) окремі дози.

*З боку системи крові і 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 і синдромом зникнення жовчних протоків (деструкція і 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, анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

*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; підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами як галакторея, гінекомастія, порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомаліції/остеопорозу; в окремих випадках – підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцериди.

*З боку обміну речовин і порушення харчування:* недостатність фолатів, зниження апетиту, гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія і 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, загальна слабкість, головний біль, диплопія, порушення акомодативної зору (наприклад затуманення зору), аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм, орофасціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення),

хореоатетоз, периферична невропатія, парестезії, м'язова слабкість і парез, порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром, асептичний менінгіт з міоклонією і периферичною еозинофілією, дисгевзія, седативний ефект, погіршення пам'яті.

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

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

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

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

*З боку травної системи:* нудота, блювання, сухість у роті, діарея або запор, абдомінальний біль, глосит, стоматит, панкреатит, коліт.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня гамма-глутамілтрансфери (внаслідок індукції ферменту печінки), зазвичай не має клінічного значення; підвищення рівня лужної фосфатази крові; підвищення рівня трансаміназ; гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця, гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* алергічний дерматит, кропив'янка, іноді у тяжкій формі; ексfolіативний дерматит, еритродермія, системний червоний вовчак, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона (у деяких країнах Азії також повідомлялося про це небажане явище з частотою виникнення «рідко»), токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна і вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

*З боку опорно-рухового апарату, системи сполучної тканини і кісткової тканини:* м'язова слабкість, артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-

гідроксихолекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомалаяції/остеопорозу, переломи.

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

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

*Загальні порушення:* дуже часто – загальна слабкість.

*Інфекційні та паразитарні захворювання:* реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

*Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень:* підвищення рівня гамма-глутамілтрансфери (спричинене індукцією печінкових ферментів), яке зазвичай не має клінічної значущості; збільшення рівня лужної фосфатази у крові, рівня трансаміназ, внутрішньоочного тиску; збільшення рівня холестерину у крові, збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності, збільшення рівнів тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT4, T4, T3) і підвищення рівня тиреостимулювального гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; збільшення рівня пролактину в крові, гіпогамаглобулінемія, зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

## **Виробник**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

*(Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я»)*

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

*(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)*