

ІНСТРУКЦІЯ **для медичного застосування лікарського засобу**

Карбалекс 300 мг ретард
(Carbalex 300 mg retard)

Карбалекс 600 мг ретард
(Carbalex 600 mg retard)

Склад:

діюча речовина: карбамазепін;

1 таблетка Карбалекс 300 мг ретард містить карбамазепіну 300 мг;

1 таблетка Карбалекс 600 мг ретард містить карбамазепіну 600 мг;

допоміжні речовини: амонійно-метакрилатний сополімер (тип А), метакрилатного сополімеру дисперсія, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: Карбалекс 300 мг ретард – білого або майже білого кольору круглі таблетки з двома розподільними рисками з одного боку таблетки;

Карбалекс 600 мг ретард – білого або майже білого кольору витягнуті таблетки з одною рискою з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Карбамазепін. Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

У клінічних дослідженнях при застосуванні карбамазепіну 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 деяких досліджень, вплив карбамазепіну 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 карбамазепін ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, карбамазепін застосовується для полегшення нейрогенного болю при різних станах, у тому числі при сухотці спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постгерпетичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції карбамазепін 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 карбамазепін зменшує діурез і відчуття спраги.

Підтверджено, що як *психотропний засіб* карбамазепін ефективний при: лікуванні гострих маніакальних станів; підтримуючому лікуванні біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як у монотерапії, так і в комбінації з нейролептичними засобами,

антидепресантами або препаратами літію); шизоафективних психозах; маніакальних психозах, при яких він застосовується у комбінації з нейролептиками; а також при гострій поліморфній шизофренії (*rapid cycling episodes*). Механізм дії карбамазепіну – активної речовини препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард – 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.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування карбамазепін майже повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. C_{max} при одноразовому прийомі досягається через 12 годин. Зв'язок з білками крові – 70–80 %. У спинномозковій рідині і слині утворюється концентрація, пропорційна до частки незв'язаної з білками активної речовини (20–30 %). Проникає у грудне молоко (25–60 % від рівня в плазмі) і через плацентарний бар'єр. Уявний об'єм розподілу становить 0,8–1,9 л/кг. При одноразовому прийомі $T_{1/2}$ – 25–65 годин; при довготривалому застосуванні – 8–29 годин (унаслідок індукції ферментів метаболізму). У пацієнтів, які застосовують індуктори монооксигеназної системи (фенітоїн, фенобарбітал), $T_{1/2}$ становить 8–10 годин. Карбамазепін метаболізується у печінці і виводиться переважно нирками. Пролонгована дія таблеток не залежить від прийому їжі. При бажанні таблетки можна розчинити в рідині (вода, чай, апельсиновий сік, молоко) без ризику втрати ефекту лікарського засобу. Пригнічуючи активність ензимів СYP-450-3A4 у шлунку та печінці, грейпфрутовий сік значно підвищує біодоступність карбамазепіну. Початок протисудомної дії варіює від кількох годин до кількох днів (іноді до 1 місяця).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард можна застосовувати як у монотерапії, так і в складі комбінованої терапії.

- Гострі маніакальні стани і підтримуюча терапія біполярних афективних розладів, для профілактики загострень або ослаблення клінічних проявів загострення.
- Синдром алкогольної абстиненції.
- Ідіопатична невралгія трійчастого нерва і невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі (типова та атипова). Ідіопатична невралгія язикоглоткового нерва.
- Діабетична нейропатія з больовим синдромом.
- Нецукровий діабет центрального генезу. Поліурія і полідипсія нейрогормональної природи.

Противоказання.

- Встановлена гіперчутливість до карбамазепіну або до хімічно подібних лікарських засобів (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;
- гостра печінкова недостатність;
- застосування у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ефективність лікарських засобів, таких як пероральні коагулянти (похідні кумарину), кінідин, гормональні контрацептиви, деякі антибіотики (доксидиклін), пов'язаних з індукцією печінкових ферментів, може знизитись.

Слід уникати вживання грейпфрутового соку, який значно підвищує всмоктування карбамазепіну. Прийом карбамазепіну впливає на лабораторні показники функціонування щитовидної залози (рівень тиреоїдних гормонів).

Цитохром Р450 3А4 (СУР3А4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів СУР3А4 може спричинити підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів СУР3А4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові та зменшення терапевтичного ефекту. Навпаки, припинення прийому індуктора СУР3А4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, внаслідок чого рівень карбамазепіну у плазмі крові підвищується.

Карбамазепін є потужним індуктором СУР3А4 та інших ферментів фази I та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються СУР3А4, шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікосомальна епоксидгідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних із карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікосомальної епоксидгідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну в плазмі крові. Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призводити до появи небажаних реакцій (таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), то дозування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівень у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропексифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

Противірибкові засоби: азоли (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можна рекомендувати альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

Противірибкові засоби та препарати, що усувають нудоту: апрепітант.

Противірусні препарати: інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір).

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань ШКТ: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксидбутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

Інші речовини: ніацин, грейпфрутовий сік, нікотинамід (при застосуванні дорослим 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 Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард 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 Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, 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.

Лікарські трави: препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Взаємодія з іншими речовинами: мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. Відповідно, дозу цих препаратів необхідно відкоригувати.

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

Вплив препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Карбамазепін є потужним індуктором печінкового 3A4 і також відомий як індуктор CYP1A2, 2B6, 2C9/19, отже, може знизити концентрацію в плазмі супутніх ліків, переважно метаболізованих CYP 1A2, 2B6, 2C9/19 та 3A4, через індукцію їх метаболізму. Може бути необхідною корекція дозування нижчезазначених 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 та аценокумарол).

Антидепресанти: міансерин, сертралін, бупропіон, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін). Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард протипоказано 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).

Протиепілептичні препарати: метсуксимід, фенсуксимід, клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідом, тіагабін, топірамат, вальпроева кислота, зонісамід. Повідомлялося 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.

Противірусні препарати: ітраконазол, вориконазол, кетоназол. Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можна рекомендувати альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: імаїніб, темсіролімус, лапатиніб, сиролімус, циклофосфамід.

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

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

Противірусні засоби та препарати, що усувають нудоту: апрепітант.

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви (наприклад пероральні та субдермальний імплантат левоноргестрелу). Повідомлялося про випадки проривної кровотечі та небажаної вагітності. Слід розглянути можливість застосування альтернативних методів контрацепції.

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

Кортикостероїди: кортикостероїди (наприклад преднізолон, дексаметазон).

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Опіоїди: бупренорфін.

Засоби для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

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

Комбінована терапія препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

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

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

Вплив на серологічні дослідження.

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

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

Особливості застосування.

Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід призначати лише під медичним наглядом і лише після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного контролю за станом пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі та пацієнтів, яким переривали курси терапії препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. Рекомендується проведення загального аналізу сечі та визначення рівня азоту сечовини в крові на початку і з певною періодичністю під час терапії.

Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард проявляють 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 малих нападах (*petit mal*, абсанс) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів можливе у пацієнтів з атипovими абсансами.

Перед початком терапії слід проводити аналізи крові та функцій печінки.

Під час лікування слід перевіряти такі параметри:

- показники крові – щотижня протягом першого місяця, потім щомісяця;
- функція печінки – кожні 3–4 місяці, якщо отримані значення знаходяться в нормі, і через більш короткі інтервали у разі патологічних показників.

Якщо з'являються ознаки порушення гематопоезу, прогресуючої або симптоматичної лейкопенії, алергічні шкірні реакції або якщо функція печінки значно погіршується, застосування препарату Карбалекс ретард слід припинити.

Регулярний моніторинг і обережне дозування необхідні для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, порушеннями функцій печінки та/або нирок, ураженням печінки та пацієнтів з глаукомою.

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 застосуванні Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. Загальний ризик для людей, які не отримували терапії, становить 4,7 особи/1000000 на рік щодо розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік – щодо розвитку апластичної анемії.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або білих клітин крові у зв'язку із застосуванням Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. 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 (кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, за станом пацієнта потрібен ретельний контроль, також слід здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард необхідно припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

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

Гіпонатріємія може виникнути внаслідок лікування карбамазепіном. У багатьох випадках гіпонатріємія, імовірно, зумовлена синдромом невідповідної антидіуретичної гормональної секреції (SIADH). Ризик виникнення SIADH пов'язаний з дозою препарату. Пацієнти літнього віку та пацієнти, які отримують діуретики, мають більший ризик розвитку гіпонатріємії.

Ознаки та симптоми гіпонатріємії включають головний біль, появу нових нападів або підвищення частоти нападів, зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, слабкість та нестійкість ходи, що може призвести до падіння.

Серйозні дерматологічні реакції. Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, або синдром Лайєлла) та синдром Стівенса – Джонсона (ССД), при застосуванні Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард виникають дуже рідко. Пацієнти із серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати летальний наслідок. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН відзначаються протягом перших кількох місяців лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард. При розвитку симптомів серйозних дерматологічних реакцій (таких як ССД, синдром Лайєлла/ТЕН) прийом Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард 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 за участю 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), алеля (HLA)-B*1502. Більш часто повідомлялося про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) у представників деяких країн Азії (Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де у населення превалює алель (HLA)-B*1502. Носіями цього алеля є понад 15 % населення Філіппін, Таїланду, Гонконгу та Малайзії, приблизно 10 % – Тайваню, майже 4 % – Північного Китаю, приблизно від 2 до 4 % – Південної Азії (включаючи Індію) і менше 1 % – Японії та Кореї. Поширення алеля (HLA)-B*1502 є незначним у європейських, африканських народів, корінного населення Америки та латиноамериканців.

У тих пацієнтів, які генетично можуть належати до груп ризику, перед початком лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B*1502. У разі позитивного результату тестування призначення цього лікарського засобу слід уникати, якщо тільки переваги від такого лікування значно не перевищують ризики. Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН, носіям алеля (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтам-представникам національностей з низьким коефіцієнтом алеля (HLA)-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг у осіб, які вже отримують Карбалекс ретард, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності в генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

Обмеження генетичного скринінгу

Результати генетичного скринінгу в жодному разі не повинні замінити відповідного клінічного нагляду та лікування пацієнта. Багато азійських пацієнтів, які є носіями алеля (HLA)-B*1502 та проходять курс лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард, не мають ССД/ТЕН, а у пацієнтів будь-якої національності, у яких не виявлено алеля (HLA)-B*1502, може виникнути ССД/ТЕН. Роль у розвитку ССД/ТЕН інших можливих чинників, таких як рівень дозування протиепілептичного препарату, комплайнс, супутні препарати, вплив інших захворювань та рівень моніторингу шкірних порушень, ще не досліджувалася.

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

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 вивчалися.

Інші дерматологічні реакції. Можливий розвиток скороминучих 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, так і після зниження дози. Разом з тим, оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від помірних скороминучих реакцій, пацієнтові слід перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

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).

Однак не було встановлено, що наявність (HLA)-B*1502 може свідчити про ризик виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

Гіперчутливість. Препарати Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард можуть спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (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 внутрішньожовчних протоків), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

Карбамазепін може викликати еозинофілію та системні симптоми, відомі також як мультиорганна гіперчутливість. Деякі з цих явищ були летальними або небезпечними для життя. DRESS, як правило, хоча і не виключно, супроводжуються лихоманкою, висипом та/або лімфаденопатією, пов'язаною з ураженнями інших систем органів, такими як гепатит, нефрит, гематологічні аномалії, міокардит або міозит, який іноді нагадує гостру вірусну інфекцію. Еозинофілія часто присутня. Цей розлад може виражатися по різному, і інші системи органів, не відзначені тут, можуть бути уражені. Важливо зазначити, що ранні прояви гіперчутливості (наприклад лихоманка, лімфаденопатія) можуть бути присутніми, навіть якщо висип не є очевидним. Якщо такі ознаки та симптоми присутні, стан пацієнта повинен бути негайно оцінений. Застосування препарату Карбалекс ретард слід припинити, якщо неможливо визначити альтернативну етіологію цих ознак та симптомів.

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 слід проінформувати про те, що приблизно 25–30 % з них також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі симптомів гіперчутливості застосування препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід негайно припинити.

Напади. Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард 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 Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід негайно припинити.

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

Функція печінки. Необхідно проводити оцінку функції печінки на вихідному рівні та періодично протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При загостренні порушень функції печінки або під час активної фази захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату.

Необхідно уникати застосування карбамазепіну пацієнтам з печінковою порфірією в анамнезі (наприклад, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, гемохроматоз).

Гострі напади були зареєстровані у пацієнтів, які приймали карбамазепін.

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 внаслідок застосування карбамазепіну спостерігаються дуже рідко. У разі виникнення симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратами Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард 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.

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 в 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.

Гіпотиреозидизм. Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв'язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів з гіпотиреозидизмом.

Антихолінергічні ефекти. Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард виявляє помірну антихолінергічну активність. Тому пацієнтам з підвищеним внутрішньоочним тиском слід перебувати під пильним наглядом під час терапії.

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

Суїцидальні думки та поведінка. Було зареєстровано 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 ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки при застосуванні 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 карбамазепін і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або для таких пацієнок 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 дотримання пацієнтом режиму призначеної терапії, при вагітності, при лікуванні дітей та підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше ніж одного препарату.

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни препарату у пацієнтів з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат має відбуватися на тлі терапії відповідним лікарським засобом (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

Зниження дози та синдром відміни препарату. Раптова відміна препарату може спровокувати напади, тому карбамазепін слід відмінити поступово, протягом 6 місяців. При необхідності негайної відміни препарату пацієнтам з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат потрібно здійснювати на тлі терапії відповідними лікарськими засобами.

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

З огляду на лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід підбирати з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Будь-які призначення лікарських засобів протягом вагітності, особливо у перші три місяці, можуть бути небезпечними. Але якщо є необхідність у протиепілептичній терапії, то її не варто припиняти у період вагітності, оскільки відмова від препарату несе більшу загрозу для вагітної та плода.

Препарат проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко. Щоб вивести карбамазепін з організму немовляти, потрібно поступово припинити грудне годування. При грудному годуванні карбамазепін седативно впливає на ЦНС немовляти, що може викликати труднощі зі смоктанням.

У дітей, матері яких хворі на епілепсію, відзначається схильність до порушень внутрішньоутробного розвитку, в тому числі розвиток вроджених вад. Повідомлялося про ймовірність того, що карбамазепін, як і більшість протиепілептичних засобів, підвищує

частоту даних порушень, однак переконливі докази в рамках контрольованих досліджень монотерапії карбамазепіном відсутні. Разом з тим повідомлялося про асоційовані із застосуванням препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард порушення внутрішньоутробного розвитку та вроджені вади розвитку, в тому числі про щілину хребта та інші вроджені аномалії, наприклад щелепно-лицьові дефекти, кардіоваскулярні вади розвитку, гіпоспадія та аномалії розвитку різних систем організму.

Слід мати на увазі такі дані:

- Застосування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард вагітним, хворим на епілепсію, потребує особливої уваги.
- Якщо жінка, яка отримує Карбалекс 300 мг ретард або Карбалекс 600 мг ретард, завагітніла або планує вагітність або якщо під час вагітності з'являється необхідність застосування препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у I триместрі вагітності).
- Жінкам репродуктивного віку у разі можливості Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід призначати як монотерапію, оскільки частота випадків вроджених вад у дітей, матері яких отримували комбіновану терапію протиепілептичними засобами, є вищою, ніж у тих, чий матері отримували протиепілептичну монотерапію.
- Рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та контролювати рівень карбамазепіну у плазмі крові.
- Необхідно проінформувати пацієнтку про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та проводити антенатальний скринінг.
- В період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання загрожуватиме здоров'ю як матері, так і дитини.

Спостереження та профілактика. Відомо, що у період вагітності можливий розвиток недостатності фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть збільшувати недостатність фолієвої кислоти, що може призводити до підвищення частоти випадків вроджених вад у дітей, матері яких отримують протиепілептичну терапію. Таким чином, рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та під час вагітності.

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

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, які пов'язують із застосуванням препаратів Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард та інших протисудомних препаратів матер'ю. Відзначалося кілька випадків блювання, діареї та/або зниженого апетиту у новонароджених, що пов'язуються із застосуванням препарату Карбалекс ретард матер'ю.

Годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25–60 % від концентрації у плазмі крові). Переваги грудного вигодування над віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Жінки, які отримують Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається щодо 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.

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

Оскільки цей лікарський засіб знижує швидкість реакцій, слід бути обережними під час керування автотранспортом і роботи зі складними механізмами у період застосування препарату Карбалекс ретард.

Спосіб застосування та дози.

Препарат можна приймати під час, після їди або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини. Таблетки можна розділяти на частини, вони не втратять ефекту тривалої дії; їх також можна розчиняти в різних напоях (в 1 склянці води, чаю, апельсинового соку або молока), окрім таких, що містять грейпфрутовий сік.

Епілепсія

Якщо це можливо, препарати Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард слід призначати у вигляді монотерапії.

Лікування слід розпочинати із застосування низької добової дози, яку в подальшому повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту.

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

При призначенні Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард додатково до протиепілептичних засобів, які вже приймаються, дозу препарату слід поступово підвищувати, не змінюючи дози поточно застосовуваного протиепілептичного препарату або коригуючи її у разі потреби.

Діти віком від 5 до 10 років – 150 – 300 мг двічі на добу (15-20 мг/кг/добу).

Дорослі і діти віком від 10 років. Розпочинати терапію слід з дози 150 мг 2 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до досягнення оптимального ефекту. Загалом середня терапевтична доза становить 600 мг/добу, яку слід приймати, як правило, ввечері, якщо лікарем призначено прийом один раз на добу.

Деяким хворим може знадобитися доза карбамазепіну, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг на добу.

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах

Дози можуть становити від 300 до 1500 мг/добу. Зазвичай терапію слід проводити у дозі 400–600 мг/добу за 2–3 прийоми.

При лікуванні гострих маніакальних станів дозу слід збільшувати миттєво, тоді як поступове підвищення малими дозами має оптимальний вплив і рекомендується для профілактики біполярних розладів.

Синдром алкогольної абстиненції

Середня добова доза становить 600 мг. У деяких випадках слід застосовувати дозу 1200 мг/добу протягом перших днів лікування.

При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування слід розпочинати комбінацією карбамазепіну із седативно-снодійними засобами (наприклад із клOMETIAZOлом, хлордіазепоксидом), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозування. Після завершення гострої фази захворювання застосування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард можна продовжувати як монотерапію.

Невралгія трійчастого нерва

Початкова доза становить 300 мг/добу. Її слід поступово підвищувати до зникнення симптомів болю. Середня добова доза – 600 мг.

Діабетична нейропатія з больовим синдромом

Середня добова доза становить 600 мг, яку можна застосовувати 1 раз на добу або розподілити на 2 прийоми по 300 мг – вранці і ввечері.

Нецукровий діабет центрального генезу. Поліурія і полідипсія нейрогормональної природи.

Середня доза для дорослих становить по 300 мг 2–3 рази на добу. Для дітей дозу препарату слід зменшити відповідно до віку і маси тіла дитини.

Діти.

Дітям у зв'язку зі швидшою елімінацією карбамазепіну можуть бути потрібні вищі дози препарату з розрахунку на кілограм маси тіла порівняно з дорослими. Карбалекс 300 мг

ретард та Карбалекс 600 мг ретард можна приймати дітям віком від 5 років за призначенням та під наглядом лікаря. Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард дітям призначати слід з особливою обережністю, тільки після ретельної оцінки лікарем переваг користі над ризиками ускладнень та переважно як монотерапію.

Передозування.

Гостра токсичність.

Найнижча летальна доза: дорослі – 3,2 г (24-річна жінка померла від зупинки серця і 24-річний чоловік помер від пневмонії та гіпоксичної енцефалопатії); діти – 4 г (14-річна дівчинка померла від зупинки серця), 1,6 г (3-річна дівчинка померла від аспіраційної пневмонії).

Пероральний LD50 у тварин (мг/кг): миші – від 1100 до 3750; щури – від 3850 до 4025; кролики – від 1500 до 2680; морські свинки – 920.

Симптоми. Перші ознаки та симптоми з'являються через 1–3 години. Симптоми і скарги, що виникають при передозуванні, зазвичай відображають ураження центральної нервової, серцево-судинної і дихальної систем.

Центральна нервова система: пригнічення функцій ЦНС; дезорієнтація, 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; зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості.

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

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

Зміни з боку лабораторних показників: гіпонатріємія, можливий метаболічний ацидоз, гіперглікемія, підвищення м'язової фракції креатинінфосфокінази. Іноді при передозуванні спостерігалися лейкоцитоз, зменшення кількості лейкоцитів, глікозурія та ацетонурія. Електроенцефалограма може виявляти аритмію.

Комбіноване отруєння. При одночасному застосуванні алкоголю, трициклічних антидепресантів, барбітуратів симптоми гострого отруєння карбамазепіном можуть загостритися або змінюватися.

Лікування. Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування має ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Слід визначити концентрацію карбамазепіну у плазмі крові для підтвердження отруєння цим засобом і оцінки ступеня передозування.

Здійснюється евакуація вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля, проносних засобів. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Навіть коли пройшло більше 4 годин після прийому препарату, шлунок слід багаторазово зрошувати, особливо якщо пацієнт також вживав алкоголь.

При пригніченні дихання тримайте дихальні шляхи вільними; у разі необхідності показана ендотрахеальна інтубація, штучне дихання та введення кисню.

При гіпотензії, шоківому стані вводять плазмозамінник. Якщо артеріальний тиск не підвищується, незважаючи на заходи, спрямовані на збільшення об'єму плазми, слід врахувати застосування вазоактивних речовин.

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.

Попередження: діазепам або барбітурати можуть посилювати депресію дихальних шляхів (особливо у дітей), гіпотензію та призводити до коми. Барбітурати не слід застосовувати, якщо препарати, які інгібують моноаміноксидазу, також приймаються пацієнтом як при передозуванні, так і в нещодавній терапії (протягом 1 тижня).

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомлялося про неефективність форсованого діурезу, гемодіалізу і перитонеального діалізу. Діаліз показаний лише при тяжкому отруєнні, пов'язаному з нирковою недостатністю. Переливання крові показане при тяжкому отруєнні у маленьких дітей.

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

Побічні реакції.

Певні типи побічних реакцій, наприклад, з боку ЦНС (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, загальна слабкість, диплопія), з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції, виникають на початку лікування Карбалекс 300 мг ретард та Карбалекс 600 мг ретард, при застосуванні надто великої початкової дози препарату, при лікуванні хворих літнього віку.

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

З боку нервової системи: запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість; головний біль, диплопія, порушення акомодатії зору (наприклад затуманення зору); аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, дистонія, тик), ністагм; орофасціальна дискінезія, зорові порушення, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невропатія, парестезії, парез; порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром, тинітус, гіперакузія.

Повідомлялося про параліч та інші симптоми церебральної артеріальної недостатності, але зв'язок цих реакцій із застосуванням препарату точно не встановлено.

Окремі випадки злоякісного нейролептичного синдрому були зареєстровані як із застосуванням, так і без супутнього застосування психотропних препаратів.

Психічні розлади: галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, неспокій, агресивність, ажитація, сплутаність свідомості; активація психозу, суїцидальні думки та поведінка.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічний дерматит, кропив'янка, іноді у тяжкій формі; ексфоліативний дерматит, еритродермія; вовчакоподібний синдром, свербіж; синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, оніхомадезис та гірсутизм, гострий генералізований екзентематозний пустульоз, сверблячий та еритематозний висип, загострення генералізованого червоного вовчака.

З боку системи кровотворення: 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 та, можливо, гемолітична анемія, гіпокальціємія, пригнічення діяльності кісткового мозку.

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, жовтяниця; гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

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

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 проток (деструкція і зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що зустрічаються у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки); асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією; анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогаммаглобулінемія, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

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

Деякі з цих серцево-судинних ускладнень призвели до летальних наслідків. Інфаркт міокарда був пов'язаний з іншими трициклічними сполуками.

З боку ендокринної системи: лихоманка та озноб, набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що в поодиноких випадках призводить до гіпонатріємії розведення, що супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами; підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами, як галакторея, гінекомастія, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT₄, T₄, T₃) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами; порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-ОН-холекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомаліції/остеопорозу; в окремих випадках – підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів.

Спостерігалися окремі випадки синдрому, подібного до синдрому червоного вовчака.

У пацієнта, який приймав карбамазепін у поєднанні з іншими препаратами, повідомлялося про випадки асептичного менінгіту, що супроводжується міоклонусом та периферичною еозинофілією.

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

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

З боку органів зору: помутніння кристалика, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

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

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

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

Відхилення результатів лабораторних показників: гіпогаммаглобулінемія.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Г.Л. Фарма ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шлоссплац 1, 8502 Ланах, Австрія.