

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ФІНЛЕПСИН® 200 РЕТАРД (FINLEPSIN® 200 RETARD)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* карбамазепін;

1 таблетка містить 200 мг карбамазепіну;

*допоміжні речовини:* амонію метакрилату сополімеру (тип В) дисперсія, триацетин, тальк, метакрилатного сополімеру дисперсія, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого або жовтуватого кольору круглі плоскі таблетки у формі листа конюшини, зі скошеними краями, з хрестоподібною лінією розлому з обох боків та 4 насічками на бокових сторонах, із гладенькою поверхнею і цільними краями та однаковим зовнішнім виглядом.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Протисудомний засіб, похідне трициклічного іміностильбену. Проявляє протиепілептичну, нейротропну і психотропну активність. Терапевтичний ефект перш за все зумовлений гальмуванням синаптичної передачі збудження і тим самим – зменшенням поширення судомних нападів. У вищих концентраціях карбамазепін спричиняє зниження посттетанічного потенціювання. Знижує больові відчуття при невралгії трійчастого нерва. Цей ефект зумовлений гальмуванням синаптичної передачі подразнень у спінальному ядрі трійчастого нерва.

При нецукровому діабеті препарат чинить антидіуретичну дію, імовірно, зумовлену гіпоталамічним впливом на осморорецептори.

##### *Фармакокінетика.*

Після перорального застосування карбамазепін всмоктується повільно і майже повністю. Період напівусмоктування становить 8,5 години і має великий діапазон (приблизно 1,72-12 годин). Після одноразового прийому максимальна концентрація карбамазепіну у плазмі крові у дорослих досягається через 4-16 годин (дуже рідко – через 35 годин), у дітей – приблизно через 4-6 годин. Концентрація карбамазепіну у плазмі крові не знаходиться у лінійній залежності від дози і при застосуванні більш високих доз крива концентрації у плазмі крові має вигляд плато.

При застосуванні таблеток пролонгованої дії досягається більш низька концентрація карбамазепіну у плазмі крові, ніж при застосуванні звичайних таблеток.

Рівноважна концентрація досягається через 2-8 днів. Не існує тісної кореляції між дозою карбамазепіну і концентрацією стабільної рівноваги у плазмі крові.

Стосовно терапевтичних і токсичних концентрацій карбамазепіну у плазмі крові вказується, що напади можуть зникнути при рівні його у плазмі крові 4-12 мкг/мл. Концентрації лікарського засобу у плазмі крові, які перевищують 20 мкг/мл, погіршують картину захворювання.

При концентрації активної речовини у плазмі крові 5-18 мкг/мл усуває болі при невралгії трійчастого нерва.

70-80 % карбамазепіну зв'язується з білками плазми крові. Частка незв'язаного з білками карбамазепіну при його концентрації 50 мкг/мл залишається постійною.

48-53 % фармакологічно активного метаболіту карбамазепін-10,11-епоксиду зв'язується з білками плазми крові. Концентрація карбамазепіну у спинномозковій рідині становить 33 % від концентрації у плазмі крові.

Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр, у материнське молоко.

Після прийому одноразової дози карбамазепін виводиться з плазми крові з періодом напіврозпаду 36 годин. При тривалому лікуванні період напіврозпаду знижується на 50 % у зв'язку з індукцією мікросомальних ферментів печінки.

У здорових людей загальний плазматичний кліренс становить приблизно 19,8 мл/год/кг, у хворих при монотерапії – приблизно 54,6 мл/год/кг, у хворих при комбінованому лікуванні – приблизно 113,3 мл/год/кг. Після одноразового прийому карбамазепіну внутрішньо 72 % дози у вигляді метаболітів виводиться з організму нирками. Інші 28 % виводяться разом із калом, частково – у незміненому вигляді. Тільки 2-3 % речовини, виведеної разом із сечею – це карбамазепін у незміненому вигляді.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Епілесія:
  - 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.

Фінлепсин® 200 ретард можна застосовувати як монотерапію, так і в складі комбінованої терапії.

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

#### **Протипоказання.**

Фінлепсин® 200 ретард не слід призначати:

- при встановленій гіперчутливості до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (таких як трициклічні антидепресанти), або до інших складових препарату;
- при атріовентрикулярній блокаді;
- пацієнтам із пригніченням кісткового мозку в анамнезі;
- пацієнтам із печінковою порфірією (наприклад гострою інтермітуючою порфірією, змішаною порфірією, пізньою порфірією шкіри) в анамнезі;
- у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО);
- у поєднанні з вориконазолом, оскільки лікування може бути неефективним.

#### **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 та 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 та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну. 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 і/або карбамазепіну-10,11-епоксиду 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.

Анальгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні засоби: стирипентол, вігабатрин.

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

Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигістамінні препарати: терфенадин, лоратадин.

Антипсихотичні препарати: оланзалін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: верапаміл, дилтіазем.

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

Міорелаксанти: оксibuтинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

*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 карбамазепіну необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо Фінлепсин® 200 ретард приймати одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валпромід.

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

Може бути необхідною корекція дози препарату Фінлепсин® 200 ретард при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Протиепілептичні препарати: фенобарбітал, фенітоїн, примідон, фелбамат, метсуксимід.

Противірусні препарати: доксорубіцин, цисплатин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

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

Мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту карбамазепіну. Відповідно дозу карбамазепіну необхідно відкорегувати.

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

*Вплив карбамазепіну на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів*

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Можлива необхідність корекції дозування нижченаведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

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

Антибіотики: доксициклін.

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

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

Протиблювальні: аперпітант.

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, примідон, ламотриджин, окскарбазепін, тіагабін, топірамаат, вальпроєва кислота. Під впливом карбамазепіну можуть зростати або зменшуватися плазмові концентрації фенітоїну. У виняткових випадках це може спричинити стан сплутаності свідомості і навіть кому.

Противірусні препарати: вориконазол, ітраконазол, 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 та бромперидол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, зипразидон, арипіпразол, паліперидон.

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

Анксиолітики: мідазолам, алпразолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви. У пацієнок, які застосовують гормональні контрацептиви, може зменшитись ефективність контрацепції і раптово розпочатися міжменструальна кровотеча. Тому слід розглянути можливість застосування альтернативних методів контрацепції.

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

Кортикостероїди: преднізолон, дексаметазон.

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Інші: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони (слід розглянути альтернативні методи контрацепції); бупренорфін, 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, тіорідазин) може призвести до посилення побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові).

Комбіноване застосування Фінлепсин® 200 ретард із більшістю діуретиків (гідрохлоротіазид, фуросемід) може спричинити симптоматичну гіпонатріємію.

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 подібний до трициклічних антидепресантів, Фінлепсин® 200 ретард не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО). Між початком прийому карбамазепіну та завершенням прийому ІМАО має пройти не менше двох тижнів або більше, якщо це дозволяє клінічний стан пацієнта.

#### *Вплив на серологічні дослідження.*

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

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

#### **Особливості застосування.**

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

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

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

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

Препарат зазвичай неефективний при абсансах (малих епілептичних нападах) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів може виникнути у пацієнтів з атипovими 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 прийомі карбамазепіну.

Пацієнтів потрібно проінформувати про ранні ознаки токсичності та симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних та печінкових реакцій.

Пацієнта слід попередити, що у випадку появи таких реакцій як жар, ангіна, шкірні висипання, виразки у ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура слід негайно звернутися до лікаря.

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно зменшується під час терапії, стан пацієнта підлягає пильному моніторингу, також слід здійснювати постійний загальний аналіз крові пацієнта. Лікування карбамазепіном необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування карбамазепіну слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів у зв'язку з прийомом карбамазепіну. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати

аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

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

*Фармакогеноміка.*

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

#### Зв'язок із (HLA)-B\*1502

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

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

На даний час через відсутність даних точно невідомо, чи для всіх осіб південно-східного азійського походження існують 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 із виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН, у пацієнтів, які мають алель (HLA)-B\*1502, якщо може застосовуватися інша, альтернативна терапія. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів, серед національностей яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B\*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг у осіб, які вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН 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 та виникненням ССД відсутній.

#### Зв'язок із (HLA)-A\*3101

Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССЛ, ТЕН, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозний висип. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A\*3101, то від застосування карбамазепіну 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 також розвиток скороминущих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при постійному дозуванні, 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)-B\*1502 не є фактором ризику виникнення у нього 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.* Карбамазепін може 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). 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).

Пацієнти з реакціями гіперчутливості на карбамазепін повинні бути проінформовані про те, що приблизно 25-30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування карбамазепіну слід негайно припинити.

*Напади.* Карбамазепін 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 карбамазепіну слід негайно припинити.

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

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

Деякі показники лабораторних аналізів, за допомогою яких оцінюють функціональний стан печінки, у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ). Це, імовірно, відбувається через індукцію печінкових ферментів. Індукція ферментів може також призводити до помірного підвищення рівня лужної фосфатази. Таке підвищення функціональної активності печінкового метаболізму не є показанням для відміни карбамазепіну.

Тяжкі реакції з боку печінки через застосування карбамазепіну трапляються дуже рідко. У разі виникнення ознак і симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки

необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування карбамазепіном 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 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.

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

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

*Суїцидальні думки та поведінка.* Було зареєстровано декілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Мета-аналіз 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 для карбамазепіну.

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

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

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

*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.

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

Лікування карбамазепіном вагітних жінок, хворих на епілепсію, слід здійснювати з особливою обережністю.

У тварин пероральне застосування карбамазепіну спричиняло розвиток дефектів.

У дітей, матері яких страждають на епілепсію, відзначається схильність до порушень внутрішньоутробного розвитку, у тому числі вроджених вад розвитку. Повідомлялося про імовірність того, що карбамазепін, як і більшість протиепілептичних засобів, підвищує частоту даних порушень, однак переконливі докази у рамках контрольованих досліджень монотерапії карбамазепіном, відсутні. Разом з тим повідомлялося про асоційовані із застосуванням карбамазепіну порушення внутрішньоутробного розвитку та вроджені вади розвитку, у тому числі про щілину хребта та інші вроджені аномалії, наприклад, щелепно-лицьові дефекти, кардіоваскулярні вади розвитку, гіпоспадія та аномалії розвитку різних систем організму.

Слід мати на увазі такі дані.

- Застосування карбамазепіну вагітним жінкам, хворим на епілепсію, потребує особливої уваги.
- Якщо жінка, яка отримує карбамазепін, завагітніла, планує вагітність або у період вагітності з'являється необхідність застосування карбамазепіну, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у I триместрі вагітності).
- Жінкам репродуктивного віку у разі можливості карбамазепін слід призначати як монотерапію.
- Рекомендується призначати мінімальні ефективні дози та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну у плазмі крові.
- Пацієнтку потрібно проінформувати про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад та слід надавати їм можливість пренатального скринінгу.
- У період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання загрожуватиме здоров'ю як матері, так і дитини.

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

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

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

*Годування груддю.* Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % концентрації у плазмі крові). Переваги грудного вигодовування з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матерям, які отримують карбамазепін, можна годувати груддю лише якщо 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.

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

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози та/або при застосуванні комбінації з іншими препаратами, що діють на центральну нервову систему) може бути порушена внаслідок виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи (запаморочення, сонливість, втомлюваність). Тому при керуванні автомобілем або іншими механізмами та роботі, що потребує положення тіла без опори, пацієнту слід бути обережним.

Цей ефект посилюється у поєднанні з алкоголем.

### **Спосіб застосування та дози.**

Фінлепсин® 200 ретард призначати перорально, зазвичай добову дозу препарату слід розподіляти на 2 прийоми. Приймати препарат можна під час їди, після їди або у проміжках між прийомами їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини.

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

#### *Епілепсія*

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

У випадках, коли це можливо, Фінлепсин® 200 ретард слід призначати у вигляді монотерапії, але у випадку застосування з іншими лікарськими засобами рекомендується режим такого ж поступового підвищення дози препарату. Якщо Фінлепсин® 200 ретард додати до вже існуючої протиепілептичної терапії, дозу препарату слід підвищувати поступово, при цьому дози препаратів, що застосовуються, не змінювати або у разі необхідності коригувати.

Для підбору оптимальної дози препарату може виявитися корисним визначення рівня активної речовини у плазмі крові. Терапевтична концентрація препарату у плазмі крові має становити 4-12 мкг/мл.

У деяких хворих при застосуванні таблеток ретард може виникнути необхідність у підвищенні дози препарату.

#### *Дорослі*

Рекомендована початкова доза – по 100-200 мг 1-2 рази на добу, потім поступово збільшувати дозу до досягнення оптимального ефекту; зазвичай добова доза становить 800-1200 мг, яку розподіляють на 2 прийоми. Деяким пацієнтам може знадобитися доза Фінлепсин® 200 ретард, що досягає 1600 мг або навіть 2000 мг/добу.

#### *Пацієнти літнього віку*

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози Фінлепсин® 200 ретард слід підбирати з обережністю.

#### *Діти віком від 5 років*

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

Діти віком від 5 до 10 років – 400-600 мг/добу.

Діти віком від 10 до 15 років – 600-1000 мг/добу.

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

Діапазон доз становить від 400 до 1600 мг/добу, розподілених на 2 прийоми. Зазвичай терапію проводити у дозі 400-600 мг/добу за 2 прийоми.

При лікуванні гострих маніакальних станів дозу Фінлепсин® 200 ретард слід підвищувати досить швидко до 800 мг/добу. У разі підтримуючої терапії біполярних розладів з метою забезпечення оптимальної переносимості рекомендується поступове збільшення малими дозами.

#### *Алкогольний абстинентний синдром.*

Середня доза становить 600 мг на добу, розподілена на 2 прийоми. У тяжких випадках протягом перших кількох днів дозу можна підвищити (наприклад до 1200 мг на добу, розподілену на 2 прийоми). При тяжких проявах алкогольної абстиненції лікування розпочинати комбінацією Фінлепсин® 200 ретард із седативно-снودійними препаратами (наприклад з клOMETIAЗОЛОМ, ХЛОРДІАЗЕПОКСИДОМ), дотримуючись вищенаведених вказівок щодо дозувань. Після завершення гострої фази лікування Фінлепсин® 200 ретард можна продовжувати у вигляді монотерапії.

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

Початкова доза препарату Фінлепсин® 200 ретард становить 200-400 мг на добу (100 мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку). Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 400-800 мг, розподілену на 1-2 прийоми). У деяких

випадках може бути необхідною добова доза препарату 1600 мг. Після припинення больових відчуттів дозу слід поступово знижувати до мінімальної підтримуючої.

### **Діти.**

Карбамазепін у даній лікарській формі не призначати дітям віком до 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 центральної нервової системи; дезорієнтація, збудження, 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.

*Серцево-судинна система:* тахікардія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* блювання, затримка проходження їжі зі шлунка, зниження моторики товстої кишки.

*З боку кістково-м'язової системи:* рабдоміоліз, пов'язаний із токсичним впливом карбамазепіну.

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

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

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

Здійснювати евакуацію вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Застосовувати симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильну корекцію електролітних розладів.

*Особливі рекомендації.* При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення допаміну або добутаміну; при розвитку порушень ритму серця лікування 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, гемодіалізу і перитонеального діалізу.

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

### **Побічні реакції.**

Побічні дії, що спостерігалися, частіше виникали при комбінованому лікуванні, ніж при монотерапії. Залежно від дози і в основному на початку лікування можуть виникати певні побічні дії. Загалом вони зникають самостійно за 8-14 днів або після тимчасового зменшення дози.

*З боку кровоносної та лімфатичної системи:* лейкоцитоз, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, дефіцит фолієвої кислоти, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія,

еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра переміжна порфірія, варієгатна порфірія, пізня шкірна порфірія, ретикулоцитоз, можлива гемолітична анемія, недостатність кісткового мозку.

*З боку імунної системи:* медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією та аномальними результатами печінкових проб, що виникають у різних комбінаціях, синдромом зникнення жовчних протоків (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних протоків); асептичний менінгіт з міоклонусом та периферичною еозинофілією, анафілактичною реакцією, ангіоневротичними набряками, гіпогаммаглобулінемією. Можуть бути задіяні й інші органи (наприклад печінка, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товстий кишечник).

*З боку ендокринної системи:* набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія та зниження осмолярності плазми через ефект карбамазепіну, подібний до дії антидіуретичного гормону (АДГ), що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості та неврологічними розладами, підвищення рівня пролактину з або без клінічних симптомів, таких як галакторея та гінекомастія; аномальні результати тестів функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксинів (FT4, T4, T3) та підвищення ТТГ, яке зазвичай проходить без клінічних проявів, порушення показників кісткового метаболізму (зменшення рівня кальцію у плазмі крові та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, яке спричиняє остеомаліцію/остеопороз, підвищення рівня холестерину, включаючи ЛПВЩ, холестерин та тригліцериди. Карбамазепін може зменшувати рівень фолієвої кислоти у сироватці крові. Також повідомлялося про зниження під впливом карбамазепіну рівнів вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці крові і підвищення рівнів гомоцистеїну.

*З боку обміну речовин та порушення харчування:* недостатність фолатів, зниження апетиту, гостра порфірія, негостра порфірія.

*З боку психіки:* галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, занепокоєність, агресивна поведінка, ажитація, нервові збудження, сплутаність свідомості, активізація латентного психозу, зміни настрою, такі як депресивні або маніакальні коливання настрою, фобії, брак мотивації, невимушені рухи, такі як астериксис.

*З боку нервової системи:* загальна слабкість, запаморочення, атаксія, сонливість, седативний ефект, втома, головний біль, аномальні рефлекторні рухи (наприклад тремор, великорозмахистий тремор, дистонія, тік), ністагм, орофасціальна дискінезія, утруднене мислення, розлади мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична нейропатія, парестезія, м'язова слабкість та парез, порушення смаку, злоякісний нейролептичний синдром, погіршення пам'яті, атаксичні і мозочкові розлади, що іноді супроводжуються головним болем.

*З боку органів зору:* кон'юнктивіт, порушення акомодатії (диплопія, розпливчастість зображення), підвищення внутрішньоочного тиску, помутніння кристалика, ретиноксичність, окуломоторні розлади.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* розлади слуху, шум у вухах, дзвін у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, порушення сприйняття висоти звуку.

*З боку серцево-судинної системи:* порушення внутрішньосерцевої провідності, брадикардія, аритмія, погіршення перебігу коронарної хвороби серця, застійна серцева недостатність, циркуляторний колапс, атріовентрикулярна блокада із синкопе, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, васкуліт, тромбофлебіт, тромбоемболія (наприклад емболія судин легень).

*З боку дихальної системи:* підвищена чутливість легень, яка характеризується підвищенням температури, диспное, пульмонітом або пневмонією. У разі виникнення таких реакцій підвищеної чутливості прийом препарату необхідно припинити.

*З боку травного тракту:* зниження апетиту, сухість у роті, нудота, блювання, діарея, запор, біль у животі, стоматит, гінгівіт, глосит, панкреатит, коліт.

*Гепатобіліарні порушення:* зміни показників функціональної проби печінки (підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня трансаміназ), жовтяниця, різні форми гепатиту (холестатичний, гепатоцелюлярний, гранулематозний, змішаний), гострий гепатит, що загрожує життю, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини:* алергічний дерматит, кропив'янка, свербіж, ексfolіативний дерматит, еритродермія, некроз поверхневих ділянок шкіри з утворенням пухирців (синдром Лайєлла), фотосенсибілізація, почервоніння шкіри з поліморфними висипаннями у вигляді плям і утворенням вузлів, з геморагіями (ексудативна мультиформна еритема, мультиформна вузлувата еритема, синдром Стівенса- Джонсона), петехіальні крововиливи у шкіру та червоний вовчак (червоний дисемінований вовчак, алопеція), діафоре́з, зміни пігментації шкіри, вугри, гірсутизм, васкуліт, пурпура, підвищена пітливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

*З боку опорно-рухової системи:* артралгія, міалгія, судоми м'язів, м'язовий біль, переломи, зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

*З боку нирок та сечовидільних шляхів:* протеїнурія, гематурія, олігурія, дизурія, полакіурія, затримка сечі, тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, підвищення рівня сечовини у крові/азотемія), часте сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* порушення сперматогенезу (зі зменшенням кількості та/або рухливості сперматозоїдів), еректильна дисфункція, імпотенція, зниження статевого потягу.

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

*Відхилення результатів лабораторних досліджень:* гіпогаммаглобулінемія.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 5 або 10, або 20 блістерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

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

Вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща.