

Состав

действующее вещество: 1 таблетка содержит карбамазепина 400 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кополивидон, повидон, натрия кроскармеллоза, кальция стеарат, натрия лаурилсульфат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Производные карбоксамида. Код АТХ N03A F01.

Фармакодинамика

Как противосудорожное средство: спектр активности препарата как противоэпилептического лекарственного средства включает: парциальные припадки (простые и комплексные) с вторичной генерализацией и без нее; генерализованные тонико-клонические судорожные припадки, а также комбинации указанных типов приступов.

Механизм действия карбамазепина - активного вещества препарата - выяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны слишком возбужденных нервных волокон, ингибирует возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Вполне возможно, что главным механизмом действия препарата может быть предотвращение повторного образования натрийзалежных потенциалов действия в деполяризованных нейронах путем блокады натриевых каналов, которая зависит от длительности применения и вольтажа.

Тогда как снижение высвобождения глутамата и стабилизация мембран нейронов может объяснить противосудорожное действие препарата, антиманиакальный эффект карбамазепина может быть обусловлен угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

При применении препарата в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (особенно у детей и подростков) была отмечена психотропное действие препарата, частично проявлялась положительным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности. По данным ряда исследований, влияние препарата на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависело от дозы и было или сомнительным, или отрицательным. В других исследованиях был отмечен положительное влияние препарата на показатели, характеризующие внимание, способность к обучению и запоминанию.

Как нейротропный средство препарат эффективен при некоторых неврологических заболеваниях: так, например, он предотвращает болевым приступам при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва. Кроме того, препарат применяется для облегчения нейрогенной боли при различных состояниях, в том числе при сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности (который при этом состоянии снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как возбудимость, тремор, нарушение походки. У больных несахарный диабет центрального генеза препарат уменьшает диурез и чувство жажды.

Подтверждено, что как психотропное средство препарат эффективен при аффективных нарушениях, а именно: для лечения острых маниакальных состояний, для поддерживающего лечения биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как монотерапия, так и в комбинации с нейрорепрессивными средствами, антидепрессантами или препаратами лития).

Фармакокинетика

После приема таблеток карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После однократного приема обычной таблетки C_{max} в плазме крови достигается через 12 часов. Не отмечается клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм карбамазепина для приема внутрь. После однократного приема внутрь таблетки препарата, содержащего 400 мг карбамазепина, среднее значение C_{max} неизмененного активного вещества достигает около 4,5 мкг / мл.

Биодоступность различных лекарственных форм карбамазепина для перорального приема, как было показано, лежит в пределах 85-100%.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина.

Равновесные концентрации препарата в плазме крови достигается в пределах 1-2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция другими лекарственными средствами, которые применяют одновременно), а также от состояния пациента, дозы и продолжительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг / мл (17-50 мкмоль / л). Концентрации карбамазепину- 10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) достигают почти 30% по сравнению с концентрациями карбамазепина.

Биодоступность различных препаратов карбамазепина может отличаться; такое свойство позволяет избежать изменения лекарственной формы, что может привести к снижению эффекта при применении лекарственного средства или риска появления эпилептических приступов на фоне приема препарата или появления чрезмерных побочных эффектов.

При полной абсорбции карбамазепина кажущийся объем распределения составляет от 0,8 до 1,9 л / кг. Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80%. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна части несвязанной с белками активного вещества (20-30%). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60% его уровня в плазме крови.

Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, в результате чего образуются основные метаболиты - 10,11-трансдиолове производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также и «малый» метаболит - 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. После однократного приема внутрь карбамазепина около 30% активного вещества определяется в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма. Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию различных моногидроксилатных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии уридилдифосфата-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

После однократного приема внутрь $T_{1/2}$ неизмененного карбамазепина составляет в среднем 36 часов, а после повторного приема препарата - в среднем

16-24 часа (в результате аутоиндукции монооксигеназной системы печени) в зависимости от продолжительности лечения. У пациентов, которые одновременно принимают другие препараты, которые индуцируют ту же ферментную систему печени (например фенитоин, фенобарбитал), $T_{1/2}$ карбамазепина составляет в среднем 9-10 часов.

Средний $T_{1/2}$ метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет примерно 6 часов после разового приема эпоксида.

После разового приема карбамазепина в дозе 400 мг 72% принятой дозы выводится с мочой, а 28% - с калом. Почти 2% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде и около 1% - в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Особенности фармакокинетики в отдельных группах пациентов.

Дети. Детям учитывая более быструю элиминацию карбамазепина для поддержания терапевтических концентраций может потребоваться применение более высоких доз карбамазепина из расчета мг / кг массы тела по сравнению с взрослыми.

Пациенты пожилого возраста. Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми молодого возраста).

Пациенты с нарушенной функцией почек или печени. Данных о фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока нет.

Показания

- Эпилепсия:
- сложные или простые парциальные судорожные припадки (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее;
- генерализованные тонико-клонические судорожные припадки;
- смешанные формы судорожных припадков.
- Препарат можно применять в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.
- Острые маниакальные состояния; поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах с целью профилактики обострений или для ослабления клинических проявлений обострения.
- Синдром алкогольной абстиненции.

- Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная).
- Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.

Противопоказания

Препарат не следует назначать:

- при установленной гиперчувствительности к карбамазепина или к подобным в химическом отношении лекарственных средств (таких как трициклические антидепрессанты), или к любому другому компоненту препарата;
- при атриовентрикулярной блокаде;
- пациентам с угнетением костного мозга в анамнезе;
- пациентам с печеночной порфирией (например острой интермиттирующей порфирией, смешанной порфирией, поздней порфирией кожи) в анамнезе;
- в комбинации с ингибиторами MAO (MAO).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, который катализирует образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может вызывать повышение концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

Карбамазепин является мощным индуктором CYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II во печени, поэтому может снижать концентрации других препаратов в плазме крови, преимущественно метаболизируются CYP3A4 путем индукции их метаболизма.

Человеческая микросомальными эпоксид-гидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиолпохидных карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное назначение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксид-гидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови. Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может приводить к появлению нежелательных реакций (таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), то дозировка препарата необходимо корректировать и / или контролировать его уровни в плазме крови при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

Анальгетики, противовоспалительные препараты: декстпропаксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

Антибиотики: макролидные антибиотики (например эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин), ципрофлоксацин.

Антидепрессанты: дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, виллоксазин.

Противоэпилептические: стирипентол, вигабатрина.

Противогрибковые средства: азолов (например итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пациентам, получающим лечение вориконазолом или итраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигистаминные препараты: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотические препараты: оланзапин, локсапин, кветиапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

Противовирусные препараты: ингибиторы протеазы для ВИЧ (например ритонавир).

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

Препараты для лечения заболеваний пищеварительной системы: циметидин, омепразол.

Миорелаксанты: оксибутинин, дантролен.

Антиагрегантными препаратами: тиклопидин.

Другие вещества: грейпфрутовый сок, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах).

Препараты, которые могут повышать уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови. Поскольку повышенный уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может вызвать развитие побочных реакций (например головокружение, сонливость, атаксия, диплопию), дозировка препарата необходимо корректировать и / или контролировать уровень препарата в плазме крови, если препарат принимать одновременно с такими лекарственными средствами: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы препарата при одновременном применении с нижеприведенными лекарственными средствами.

Противоэпилептические препараты: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (во избежание интоксикации фенитоином и субтерапевтической концентраций карбамазепина, рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг / мл перед началом лечения карбамазепином) и фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные к нему противоречивые).

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

Взаимодействие с другими веществами препараты лекарственных трав, содержащих зверобой.

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства по противоэпилептического эффекта препарата. Согласно дозу препарата необходимо откорректировать.

Изотретиноин, как сообщается, меняет биодоступность и / или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида; необходимо контролировать концентрацию карбамазепина в плазме крови.

Влияние на уровень в плазме крови одновременно назначенных лекарственных средств. Карбамазепин может снижать уровень некоторых препаратов в плазме

крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Возможна необходимость коррекции дозы следующих препаратов в соответствии с клиническим требованиям.

Анальгетики, противовоспалительные препараты: бупренорфин, метадон, парацетамол (длительное применение карбамазепина с парацетамолом (ацетаминофеном) может быть связано с развитием гепатотоксичности), феназон (антипирин), трамадол.

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты (например варфарин, фенпрокумоном, дикумарол и аценокумарол).

Антидепрессанты: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (например имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин).

Противорвотные препараты: аперпитант.

Противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Сообщалось как о повышении уровня фенитоина в плазме крови вследствие действия карбамазепина, так и о его снижении и о единичных случаях увеличения уровня мефенитоин в плазме крови.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол, кетоназол. Пациентам, получающим лечение вориконазолом или итраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигельминтные препараты: празиквантел, альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниба, темсиrolimus.

Нейролептические препараты: клозапин, галоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон, арипипразол, палиперидон.

Противовирусные препараты: ингибиторы протеазы для лечения ВИЧ (например индинавир, ритонавир, саквинавир).

Анксиолитики: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

Контрацептивные препараты: гормональные контрацептивы (следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов контрацепции).

Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например фелодипин, исрадипин, дигоксин, хинидин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин.

Кортикостероиды: в частности преднизолон, дексаметазон.

Средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Тиреоидные препараты: левотироксин.

Взаимодействие с другими препаратами: препараты, содержащие эстрогены и / или прогестерона (следует рассмотреть альтернативные методы контрацепции); бупренофин, гестринон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

Комбинации препаратов, которые требуют отдельного рассмотрения.

Одновременное применение карбамазепина и леветирацетаму может привести к усилению токсичности карбамазепина.

Одновременное применение карбамазепина и изониазида может привести к усилению гепатотоксичности изониазида.

Одновременное применение карбамазепина и препаратов лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептиков (галоперидол, тиоридазин) может привести к усилению побочных неврологических эффектов (в случае последней комбинации - даже при условии терапевтических уровней в плазме крови).

Комбинированная терапия препаратом и некоторыми диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может привести к возникновению симптоматической гипонатриемии.

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз этих препаратов, а пациенты нуждаются в тщательном мониторинге за возможности быстрого, чем ожидается, завершение нейромышечной блокады.

Карбамазепин, как и другие психотропные препараты, может снижать переносимость алкоголя, поэтому пациентам рекомендуется воздерживаться от употребления алкоголя.

Противопоказанные взаимодействия. Поскольку карбамазепин структурно близок к трициклических антидепрессантов, препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО; перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора МАО (минимум за две недели или раньше, если это позволяют клинические обстоятельства).

Влияние на серологические исследования. Карбамазепин может дать ложно-положительный результат ВЕРХ-анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография) для определения концентрации перфеназин.

Карбамазепин и 10,11-эпоксид могут дать ложно-положительный результат иммунологического анализа по методике поляризованной флуоресценции для определения концентрации трициклических антидепрессантов.

Особенности применения

Препарат следует назначать только под контролем, только после оценки соотношения польза / риск и при условии тщательного мониторинга пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие препараты в анамнезе, и пациентов с прерванными курсами терапии карбамазепином.

Рекомендуется проведение общего анализа мочи и определение уровня азота мочевины в крови в начале и с определенной периодичностью во время терапии.

Препарат проявляет легкую антихолинергической активностью, поэтому пациентов с повышенным внутриглазным давлением следует предупредить и проконсультировать о возможных факторов риска.

Следует помнить о возможной активацию скрытых психозов, а по пациентов пожилого возраста - о возможной активацию спутанности сознания и тревожное возбуждение.

Препарат обычно неэффективен при абсансах (малых эпилептических припадках) и миоклонических припадках. Отдельные случаи свидетельствуют о том, что усиление приступов возможно у пациентов с атипичными абсансами.

Гематологические эффекты. С применением препарата связывают развитие агранулоцитоза и апластической анемии однако из-за чрезвычайно низкую частоту случаев развития этих состояний трудно оценить значимый риск при приеме препарата. Общий риск для больных, не получавших терапии, составляет 4,7 чел / 1000000 в год для развития агранулоцитоза и 2 человека / 1000000 в год - для развития апластической анемии.

Пациентов нужно проинформировать о ранних признаках токсичности и симптомы возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакций. Пациента следует предупредить, что в случае появления таких реакций как жар, ангина, кожные высыпания, язвы в ротовой полости, синяки, которые легко возникают, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура следует немедленно обратиться к врачу.

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов значительно снижается во время терапии, состояние пациента подлежит тщательному мониторингу и нужно осуществлять постоянный общий анализ крови пациента. Лечение препаратом необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например лихорадкой или болью в горле. Применение препарата следует прекратить при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Периодически или часто отмечается временное или стойкое снижение количества тромбоцитов или белых клеток крови в связи с приемом препарата. Однако для большинства этих случаев подтверждена их временность и они не свидетельствуют о развитии апластической анемии или агранулоцитоза. До начала терапии и периодически во время ее проведения следует осуществлять анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

Серьезные дерматологические реакции. Серьезные дерматологические реакции, включающие синдром Лайелла (СЛ) и синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении препарата возникают очень редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями могут потребовать госпитализации, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь летальный характер. Большинство случаев развития ССД / СЛ отмечаются в течение первых нескольких месяцев лечения. При развитии признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например ССД, СЛ), прием препарата следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

Фармакогеномика. Появляется все больше свидетельств о влиянии различных аллелей HLA склонность пациента к возникновению побочных реакций, связанных с иммунной системой.

*Связь с (HLA) -B * 1502.* Существуют данные о ретроспективных исследованиях у пациентов-китайцев этнической группы Хан, которые продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД / СЛ, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллеля (HLA) -B * 1502 . Большая частота сообщений о развитии

ССД (скорее редко, чем очень редко) характерна для некоторых стран Азии (например Тайвань, Малайзия и Филиппины), где среди населения превалирует аллель (HLA) -B * 1502. Количество носителей этого аллеля среди населения Азии составляет более 15% на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии, примерно 10% - в Тайване, почти 4% - в Северном Китае, примерно от 2% до 4% - в Южной Азии (включая Индию) и менее 1% - в Японии и Корее.

Распространение аллеля (HLA) -B * 1502 незначительно среди европейских, африканских народов,

У пациентов, которые рассматриваются как генетически принадлежат к группам риска, перед началом лечения следует проводить тестирование на присутствие аллеля (HLA) -B * 1502. Если анализ пациента на присутствие аллеля (HLA) -B * 1502 дает положительный результат, то лечение препаратом начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, прошедшие обследование и получили отрицательный результат по (HLA) -B * 1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут еще встречаться.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, во всех лиц юго-восточного азиатского происхождения существуют риски.

Аллель (HLA) -B * 1502 может быть фактором риска развития ССД / СЛ у пациентов-китайцев, которые получают другие противоэпилептические средства, которые могут быть связаны с возникновением ССД / СЛ. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, которые могут быть связаны с возникновением ССД / СЛ, пациентам, которые имеют аллель (HLA) -B * 1502, если можно применять другую, альтернативную терапию. Обычно не рекомендуется проводить генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллеля (HLA) -B * 1502. Обычно не рекомендуется проводить скрининг больных, уже получающих препарат, поскольку риск возникновения ССД / СЛ значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллеля (HLA) -B * 1502.

У пациентов европеоидной расы связь между геном (HLA) -B * 1502 и возникновением ССД отсутствует.

*Связь с HLA-A * 3101.* Лейкоцитарный антиген человека может быть фактором риска развития кожных побочных реакций, таких как ССД, СЛ, DRESS, AGEP, макулопапулезные высыпания. Если анализ выявляет наличие аллеля HLA-A * 3101, то от применения препарата следует воздержаться.

Ограничения генетического скрининга. Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующий клиническое наблюдение и лечение пациентов. Роль в возникновении этих тяжелых кожных побочных реакций играют другие возможные факторы, такие как дозировка противосудорожного средства, соблюдение режима терапии, сопутствующая терапия. Влияние других заболеваний и уровень мониторинга кожных нарушений не изучались.

Другие дерматологические реакции. Возможно развитие преходящих и таких, которые не угрожают здоровью, легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезные экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании, так и после снижения дозы препарата. Поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть очень сложно отличить от легких быстротекущих реакций, пациент должен находиться под наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если с его продолжением реакция ухудшится.

Наличие у пациента аллеля HLA-A * 3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций со стороны кожи на карбамазепин, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания). Однако было установлено, что наличие (HLA) -B * 1502 может свидетельствовать о риске возникновения вышеупомянутых реакций.

Гиперчувствительность. Препарат может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая DRESS, множественные реакции гиперчувствительности медленного типа с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушения и исчезновения внутрипеченочных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможное влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстую кишку).

Наличие у пациента аллеля HLA-A * 3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций на карбамазепин со стороны кожи, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

Пациентов с реакциями гиперчувствительности на карбамазепин нужно проинформировать о том, что примерно 25-30% таких пациентов также могут иметь реакции гиперчувствительности на окскарбазепин.

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

В общем при появлении признаков и симптомов, указывающих на гиперчувствительность, применение препарата следует немедленно прекратить.

Припадки. Препарат следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, которые включают абсансы (типичные или нетипичные). При таких обстоятельствах препарат может провоцировать приступы. В случае провоцирования приступов применение препарата следует немедленно прекратить.

Повышение частоты приступов возможно при переходе от пероральных форм препарата до суппозиторий.

Функция печени. В течение терапии препаратом необходимо проводить оценку функции печени на начальном уровне и периодические оценки этой функции в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. При обострении нарушений функции печени или пациентам с активной фазой заболевания печени необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Некоторые показатели лабораторных анализов, с помощью которых оценивают функциональное состояние печени у пациентов, принимающих карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности гамма-глутамилтрансферазы. Это, вероятно, происходит из-за индукцию печеночных ферментов. Индукция ферментов может также приводить к умеренному повышению уровня щелочной фосфатазы. Такое повышение функциональной активности печеночного метаболизма не является показанием для отмены карбамазепина.

Тяжелые реакции со стороны печени из-за применения карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения признаков и симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечения приостановить до получения результатов обследования.

Функция почек. Рекомендуются проводить оценку функции почек и определение уровня азота мочевины крови в начале и периодически в течение курса терапии.

Гипонатриемия. Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующим нарушением функции почек, которое связано с пониженным уровнем натрия, или у пациентов с сопутствующим лечением лекарственными средствами, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые

ассоциируются с неадекватной секрецией АДГ), перед лечением следует измерить уровень натрия в крови. Далее следует измерять каждые 2 недели, затем - с интервалом в один месяц в течение первых трех месяцев лечения или согласно клинической необходимости. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. Следует в данном случае ограничивать количество употребления воды.

Гипотиреозидизм. Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы, в связи с этим необходимо увеличение дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы у пациентов с гипотиреозидизме.

Антихолинергические эффекты. Препарат проявляет умеренную антихолинергической активностью. Таким образом, пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи должны находиться под пристальным наблюдением во время терапии.

Психические эффекты. Следует помнить о вероятности активизации латентного психоза и у пациентов пожилого возраста - спутанности сознания или возбуждения.

Суицидальные мысли и поведение. Было зарегистрировано несколько свидетельств о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших противоэпилептические препараты. Существует информация о метаанализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, который также показал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения для карбамазепина.

Поэтому пациентов необходимо проверить на наличие суицидальных мыслей и поведения и, если нужно, назначить соответствующее лечение. Пациентам (и лицам, ухаживающим за пациентами) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидальных мыслей и поведения.

Эндокринные эффекты. Через индукцию ферментов печени препарат может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогенов и / или прогестерона. Это может привести к снижению эффективности контрацепции, рецидива симптомов или прорывных кровотечений или кровянистых выделений. Пациентки, которые принимают препарат и для которых гормональная контрацепция является необходимым, должны получать лекарственное средство, содержащее не менее 50 мкг эстрогена, или для таких пациенток следует рассмотреть возможность использования альтернативных

негормональных методов контрацепции.

Мониторинг уровня препарата в плазме крови. Несмотря на то, что корреляция между дозировкой и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью недостоверна, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в следующих случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплаенса пациента, в период беременности, при лечении детей и подростков; при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности и при применении более одного препарата.

Снижение дозы и отмена препарата. Внезапная отмена препарата может спровоцировать приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев. При необходимости внезапной отмены терапии препаратом пациентов с эпилепсией переход на новый противоэпилептическое препарат нужно осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами (например диазепамом внутривенно, ректально или фенитоином внутривенно).

Если у пациента установлено непереносимость некоторых сахаров, необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Способность пациента, принимающего препарат, в быстрой реакции (особенно в начале терапии или в период подбора дозы) может быть нарушена вследствие возникновения головокружения и сонливости, поэтому при управлении автомобилем или другими механизмами пациенту следует быть осторожным.

Применение в период беременности или кормления грудью

У животных пероральное применение карбамазепина вызывало развитие дефектов.

У детей, матери которых страдают эпилепсией, отмечается склонность к нарушениям внутриутробного развития, в том числе врожденных пороков развития. Сообщалось о вероятности того, что карбамазепин, как и большинство противоэпилептических средств, повышает частоту данных нарушений, однако убедительные доказательства в рамках контролируемых исследований монотерапии карбамазепином отсутствуют. Вместе с тем сообщалось об ассоциированных с применением карбамазепина нарушениях внутриутробного развития и врожденные пороки развития, в том числе о щель позвоночника и

другие врожденные аномалии, например челюстно-лицевые дефекты, кардиоваскулярные пороки развития, гипоспадию и аномалии развития различных систем организма.

Следует иметь в виду такие данные.

Применение препарата беременным женщинам, больным эпилепсией, требует особого внимания.

Если женщина, которая получает препарат, забеременела, планирует беременность или в период беременности появляется необходимость применения препарата, следует тщательно взвесить потенциальную пользу применения препарата по сравнению с возможным риском (особенно в I триместре беременности).

Женщинам репродуктивного возраста по возможности препарат следует назначать в качестве монотерапии.

Рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы и осуществлять мониторинг уровня карбамазепина в плазме крови.

Пациенток нужно проинформировать о возможности повышения риска развития врожденных пороков и следует предоставлять им возможность антенатального скрининга.

В период беременности не следует прерывать эффективное противосудорожное лечение, поскольку обострение заболевания угрожает здоровью как матери, так и ребенка.

Наблюдение и профилактика. Известно, что в период беременности возможно развитие недостаточности фолиевой кислоты. Противосудорожные препараты могут повышать уровень недостаточности фолиевой кислоты, поэтому рекомендуется дополнительное назначение фолиевой кислоты до и во время беременности.

Новорожденные. С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин К 1 матерям в течение последних недель беременности и новорожденным детям.

Известны несколько случаев судорог и / или угнетения дыхания у новорожденных, несколько случаев рвоты, диареи и / или плохого аппетита у новорожденных, связывают с приемом препарата и других противосудорожных препаратов.

Кормления грудью. Карбамазепин проникает в грудное молоко (25-60% концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания с

отдаленной вероятностью развития побочных эффектов у младенца следует тщательно взвесить. Матери, которые получают препарат, могут кормить грудью при условии, что ребенок наблюдается по развитию возможных побочных реакций (например чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций).

Фертильность. Очень редко сообщалось о случаях нарушения фертильности у мужчин и / или об отклонении от нормы показателей сперматогенеза.

Способ применения и дозы

Препарат назначать перорально; обычно суточную дозу препарата следует распределять на два или три приема. Препарат можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости, например со стаканом воды.

Перед началом лечения пациенты, которые потенциально являются носителями HLA-A * 3101 аллеля по происхождению, по возможности должны пройти обследование на наличие аллеля, поскольку в этом случае может быть спровоцировано развитие тяжелых побочных реакций, таких как кожные реакции.

При необходимости назначения дозы 100 мг следует применять препарат Карбамазепин-Здоровье.

Эпилепсия. Лечение начинать с применения низкой суточной дозы с постепенным повышением дозы препарата, необходимо откорректировать с учетом потребностей каждого пациента.

Для подбора оптимальной дозы препарата может оказаться полезным определение уровня карбамазепина в плазме крови.

Особенно в случае комбинированной терапии терапевтические дозы следует рассчитать на основе определения уровня карбамазепина в плазме крови и эффективности.

Взрослые рекомендуемая доза составляет по 100-200 мг 1-2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышать до достижения оптимального эффекта; часто суточная доза составляет 800-1200 мг. Некоторым пациентам может потребоваться доза препарата, достигает 1600 мг или даже 2000 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста пациентов пожилого возраста из-за возможной лекарственном взаимодействии дозу препарата следует подбирать взвешенно.

Дети: лечение можно начинать с применения 100 мг / сут дозу повышать постепенно - каждую неделю на 100 мг.

Обычная доза составляет 10-20 мг / кг массы тела в сутки (принята за несколько приемов).

Возраст ребенка	суточная доза
5-10 лет	400-600 мг (в 2-3 приема)
10-15 лет	600-1000 мг (за 2-5 приемов)

Детям старше 15 лет дозировка как у взрослых.

Если возможно, препарат следует назначать в качестве монотерапии, но в случае применения с другими лекарственными средствами рекомендуется режим такого же постепенного повышения дозы препарата.

При назначении препарата дополнительно к текущей противозепилептической терапии дозу следует постепенно повышать, не меняя дозы текущего (их) применяемого (ых) противозепилептического (ых) препарата (ов) или, в случае необходимости, корректируя ее.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах. Диапазон доз - примерно от 400 до 1600 мг в сутки обычно - от 400 до 600 мг в сутки, разделенных на 2-3 приема. При остром маниакальном состоянии рекомендуется достаточно быстрое повышение дозы, тогда как с целью обеспечения оптимальной толерантности в рамках поддерживающей терапии при биполярных расстройствах рекомендовано постепенное повышение малыми дозами.

Синдром алкогольной абстиненции. Средняя доза - 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить (например до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинать комбинацией препарата с седативно-снотворными препаратами (например с клонидином, хлордиазепоксидом), соблюдая вышеприведенных указаний по дозировке. После завершения острой фазы лечения можно продолжать в качестве монотерапии.

Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная). Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва. Начальная доза препарата составляет 200-400 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки для пациентов пожилого возраста). Ее медленно повышать до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Для большинства пациентов доза 200 мг 3 или 4 раза в сутки достаточно для поддержания безболезненного состояния. В некоторых случаях может потребоваться суточная доза 1600 мг. После исчезновения болевых ощущений дозу постепенно снижать до минимальной поддерживающей.

Дети

Детям учитывая более быструю элиминацию карбамазепина может потребоваться применение более высоких доз препарата (из расчета на 1 кг массы тела) по сравнению со взрослыми. Препарат можно принимать детям в возрасте от 5 лет.

Передозировка

Симптомы. Симптомы и жалобы, возникающие при передозировке, обычно отражают поражение центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Центральная нервная система: угнетение функций ЦНС дезориентация, подавленное состояние сознания, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (сначала), гипорефлексия (позже) судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки, связано с остановкой сердца, сопровождающееся потерей сознания.

Желудочно-кишечный тракт: рвота, задержка пищи в желудке, снижение моторики толстой кишки.

Костно-мышечная система: сообщалось об отдельных случаях рабдомиолиза, связанного с токсическим влиянием карбамазепина.

Мочевыделительной системы: задержка мочи, олигурия или анурия, задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным по действию к АДГ.

Со стороны лабораторных показателей: гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, гипергликемия, повышение мышечной фракции КФК.

Лечение. Специфический антидот отсутствует. Сначала лечение должно основываться на клиническом состоянии больного; показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме крови для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки.

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, прием активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию и повторного появления симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, пристальное коррекция электролитных расстройств.

Особые рекомендации. При развитии артериальной гипотензии показано введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение следует подбирать индивидуально; при развитии судорог - введение бензодиазепинов (например диазепам) или других противосудорожных средств, например фенobarбитала (с осторожностью из-за повышенного риска развития угнетения дыхания) или паральдегида; при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) - ограничение введения жидкости, медленная осторожная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида. Эти меры могут быть полезными для предотвращения отека мозга.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза и перитонеального диализа.

Необходимо предусмотреть возможность повторного усиления симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после его начала, что обусловлено замедленным всасыванием препарата.

Побочные реакции

В начале лечения или при применении слишком большой начальной дозы препарата или при лечении пациентов пожилого возраста возникают определенные типы нежелательных реакций, например со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, общая слабость, диплопия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота)

или аллергические кожные реакции.

Дозозависимы нежелательные реакции обычно проходят в течение нескольких дней как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие нежелательных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня активного вещества в плазме крови и распределить суточную дозу препарата на более мелкие (например, на 3-4) отдельные дозы.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластная анемия, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия, недостаточность костного мозга.

Со стороны иммунной системы: мультиорганной гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией; признаками, напоминающими лимфому; артралгиями, лейкопения, эозинофилия, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (деструкция и исчезновения внутрипеченочных желчных протоков), встречающихся в различных комбинациях. Могут быть нарушения со стороны других органов (например печени, легких, почек, поджелудочной железы, миокарда, толстой кишки), асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, анафилактические реакции, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия, медикаментозное высыпания с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) .

Со стороны эндокринной системы: отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, подобного действия АДГ, что в редких случаях приводит к гипергидратации, которая сопровождается летаргией, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и неврологическими расстройствами ; повышение уровня пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождается такими проявлениями как галакторея, гинекомастия, нарушения метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-гидроксикальциферола в плазме крови), что приводит к остеомалации / остеопороза в отдельных случаях - повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды.

Со стороны обмена веществ и нарушения питания: недостаточность фолатов, снижение аппетита, острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя порфирия кожи).

Психические расстройства: галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивность, возбуждение, спутанность сознания, активация психоза.

Со стороны нервной системы: головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость, головная боль, диплопия, нарушение аккомодации зрения (например затуманивание зрения), аномальные непроизвольные движения (например тремор, «порхающий» тремор, дистония, тик), нистагм, орофациальная дискинезия, нарушения движения глаз, нарушение речи (например дизартрия или невнятная речь), хореоатетоза, периферическая невропатия, парестезии, мышечная слабость и парез, нарушение вкусовых ощущений, злокачественный нейрорептический синдром, асептический менингит с миоклонией и периферической эозинофилией, дисгевзия, седативный эффект, ухудшение памяти.

Со стороны органа зрения: нарушение аккомодации (например нечеткость зрения), помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления.

Со стороны органов слуха и равновесия: расстройства слуха, например звон в ушах, повышение слуховой чувствительности, снижение слуховой чувствительности, нарушение восприятия высоты звука.

Со стороны сердца и сосудов: нарушения внутрисердечной проводимости, артериальная гипертензия или гипотензия, брадикардия, аритмия, блокада с синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбоз, тромбоз, тромбоз эмболия (например эмболия сосудов легких).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: реакции гиперчувствительности со стороны легких, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту, диарея или запор, боль в животе, глоссит, стоматит, панкреатит, колит.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени), обычно не имеет клинического значения; повышение уровня щелочной фосфатазы крови; повышение уровня трансаминаз; гепатит холестатического, паренхиматозного

(гепатоцеллюлярного) или смешанного типов, синдром исчезновения желчных путей, желтуха, гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: аллергический дерматит, крапивница, иногда в тяжелой форме; эксфолиативный дерматит, эритродермия, системная красная волчанка, зуд, синдром Стивенса-Джонсона, (в некоторых странах Азии также сообщалось об этом нежелательное явление с частотой возникновения «редко»), токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, повышенная потливость, усиленное выпадение волос, гирсутизм, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), лихеноидный кератоз, онихомадез.

Со стороны опорно-двигательного аппарата, системы соединительной ткани и костной ткани: мышечная слабость, артралгии, мышечные боли, спазмы мышц, нарушение метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомалации / остеопороза, переломы.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение уровня мочевины в крови / азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы: половая дисфункция / импотенция / эректильная дисфункция, нарушения сперматогенеза (со снижением числа / подвижности сперматозоидов).

Общие нарушения: очень часто - общая слабость.

Инфекционные и паразитарные заболевания: реактивация вируса герпеса человека VI типа.

Отклонение результатов лабораторных и инструментальных исследований: повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вызванное индукцией печеночных ферментов), которое обычно не имеет клинического значения; увеличение уровня щелочной фосфатазы в крови, уровня трансаминаз, внутриглазного давления; увеличение уровня холестерина в крови, повышение уровня липопротеинов высокой плотности, повышение уровня триглицеридов в крови, изменение показателей функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (FT4, T4, T3) и повышение уровня тиреостимулирующего гормона, что, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями; увеличение уровня пролактина в крови, гипогаммаглобулинемия, снижение минеральной

плотности костной ткани.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Таблетки по 400 мг № 10 × 5 в блистерах в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания»
Здоровье ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 61013, Харьковская обл., Город Харьков, улица Шевченко, дом 22.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —
[Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).