

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Карбамазепин

Регистрационный номер: Р N001329/01

Торговое наименование: Карбамазепин

Международное непатентованное наименование: карбамазепин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество:

карбамазепин – 200,0 мг;

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая; крахмал картофельный; повидон, К 25; кросповидон, тип А; магния стеарат.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: [N03AF01]

Фармакологические свойства

Противоэпилептическое средство (производное дибензазепина), оказывающее также нормотимическое, антиманиакальное, антидиуретическое (у больных с несахарным диабетом) и анальгезирующее (у больных с невралгией) действие.

Фармакодинамика.

Механизм действия связан с блокадой потенциалзависимых Na^+ -каналов, что приводит к стабилизации мембраны нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Предотвращает повторное образование Na^+ -зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах. Снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата, повышает сниженный судорожный порог и таким образом уменьшает риск развития эпилептического приступа. Увеличивает проводимость для K^+ , модулирует потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, что также может обусловить противосудорожное действие препарата. Корректирует эпилептические изменения личности и в конечном счете повышает коммуникабельность больных, способствует их социальной реабилитации. Может назначаться в качестве основного терапевтического лекарственного средства и в сочетании с др. противосудорожными лекарственными средствами. Эффективен при фокальных (парциальных) эпилептических приступах (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических эпилептических приступах, а также при комбинации указанных типов (обычно неэффективен при малых приступах - *petit mal*, абсансах и миоклонических приступах). У пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) отмечено положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. Влияние на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависит от дозы и весьма вариабельно. Начало противосудорожного эффекта варьирует от нескольких часов до нескольких дней (иногда до 1 месяца вследствие аутоиндукции метаболизма). При эссенциальной и вторичной невралгии тройничного нерва в большинстве случаев предупреждает появление болевых приступов. Эффективен для облегчения нейрогенной боли при сухотке спинного мозга,

посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. Ослабление болей при невралгии тройничного нерва отмечается через 8-72 ч. При синдроме алкогольной абстиненции повышает порог судорожной готовности (который при данном состоянии обычно снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома (повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки).

У больных несхарным диабетом приводит к быстрой компенсации водного баланса, снижает диурез и чувство жажды. Антипсихотическое (антиманиакальное) действие развивается через 7-10 дней, может быть обусловлено угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

Фармакокинетика.

Абсорбция - медленная, но полная (прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания). После однократного приема таблетки максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 12 ч. Время наступления равновесной концентрации (C_{ss}) в плазме при ежедневном применении достигается через 1-2 недели (скорость достижения зависит от индивидуальных особенностей метаболизма: аутоиндукции ферментных систем печени, гетероиндукции других, одновременно применяемых лекарственных средств), а также от состояния больного, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений C_{ss} в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют около 30% от концентрации карбамазепина. Связь с белками плазмы у детей - 55-59%, у взрослых - 70-80%. Кажущийся объем распределения - 0.8-1.9 л/кг. В спинномозговой жидкости и слюне создаются концентрации пропорционально количеству несвязанного с белками препарата (20-30%). Проникает через плацентарный барьер. Концентрация в грудном молоке составляет 25-60% от таковой в плазме. Метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути с образованием главных метаболитов: активного - карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим метаболизм карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром CYP3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также и малоактивный метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. Может индуцировать собственный метаболизм. Является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 в печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после приема разовой пероральной дозы - 25-65 ч (в среднем около 36 ч), после повторного приема в зависимости от длительности лечения - 12-24 ч (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). У пациентов, получающих дополнительно другие противосудорожные лекарственные средства (индукторы монооксигеназной системы - фенитоин, фенобарбитал), $T_{1/2}$ - в среднем 9-10 ч. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% - с калом. Около 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде 10,11-эпоксидного метаболита. У детей вследствие более быстрой элиминации карбамазепина может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на 1 кг массы тела по сравнению со взрослыми. Нет данных, свидетельствующих о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста). Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока не имеется.

Показания к применению

Эпилепсия (монотерапия или в составе комплексной терапии):

- сложные и простые парциальные припадки (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без неё;

- генерализованные тонико-клонические припадки;
- смешанные формы эпилептических припадков.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или снижения выраженности клинических проявлений.

В комплексной терапии синдрома алкогольной абстиненции.

Невралгия тройничного нерва (идиопатическая, при рассеянном склерозе), идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (трициклические антидепрессанты).

Угнетение костномозгового кроветворения в анамнезе.

Печёночные порфирии.

Атриовентрикулярная блокада.

Одновременный приём ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и период в течение двух недель после их отмены.

Детский возраст до 4 лет.

Период грудного вскармливания.

С осторожностью

С осторожностью следует применять при низком содержании лейкоцитов или тромбоцитов; смешанных формах эпилептических приступов, включающих абсанс; в пожилом возрасте; при сердечной, печёночной или почечной недостаточности; повышенном внутриглазном давлении; гипонатриемии разведения, гипотиреозе; гиперплазии предстательной железы.

Применение при беременности и в период лактации

Карбамазепин и его активный метаболит быстро проникают через плаценту. Концентрация карбамазепина в печени и почках плода повышена. При наступлении беременности (при решении вопроса о назначении карбамазепина в период беременности) необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможные ее осложнения, особенно в первые 3 месяца беременности. Лечение беременных женщин с эпилепсией должно осуществляться с особой осторожностью. Известно, что дети, рождающиеся у матерей с эпилепсией, предрасположены к нарушениям внутриутробного развития, включая пороки развития. Карбамазепин, как и все другие противоэпилептические лекарственные средства, способен повышать риск возникновения этих нарушений. Имеются единичные сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (*spina bifida*) и других врождённых аномалий: дефектов развития черепно-лицевых структур, сердечно-сосудистой и других систем органов, гипоспадию.

При достаточной клинической эффективности женщинам детородного возраста препарат следует назначать в качестве монотерапии, так как частота развития врождённых аномалий плода при применении комбинированной противоэпилептической терапии выше, чем при назначении препаратов в качестве монотерапии. В зависимости от препаратов, входящих в состав комбинированной терапии риск развития врожденных пороков может повышаться, особенно при добавлении к терапии вальпроата. Следует назначать препарат в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации активного вещества в плазме крови и проведение электроэнцефалографии. В случае наличия эффективного противосудорожного контроля, у беременной следует поддерживать минимальную концентрацию карбамазепина в плазме крови (терапевтический диапазон 4 - 12 мкг/мл), поскольку существуют сообщения о

возможности дозозависимости риска развития врожденных пороков (например, частота развития пороков развития при применении дозы менее 400 мг в сутки была ниже, чем при применении более высоких доз).

Пациентки должны быть информированы о возможности увеличения риска возникновения пороков развития и о необходимости, в связи с этим, проведения антенатальной диагностики.

Карбамазепин может снижать терапевтический эффект пероральных контрацептивных препаратов (необходим подбор альтернативных методов контрацепции).

Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и на плод.

Противоэпилептические лекарственные средства усиливают дефицит фолиевой кислоты, часто наблюдающийся во время беременности, что может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей (до и во время беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты). С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности, а также новорожденным, рекомендуется назначать витамин K1. Описано несколько случаев эпилептических приступов и/или угнетения дыхания, рвоты, диареи и/или гипотрофии у новорожденных, матери которых принимали карбамазепин одновременно с другими противосудорожными препаратами (возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных «синдрома отмены»).

Карбамазепин проникает в грудное молоко, концентрация карбамазепина в нем составляет 25-60% от концентрации в плазме крови. Поэтому следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии. При продолжении грудного вскармливания на фоне приема карбамазепина следует установить наблюдение за ребенком в связи с возможностью развития побочных реакций (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций). У детей, которые получали карбамазепин антенатально или с грудным молоком, описаны случаи холестатического гепатита, в связи с чем следует проводить наблюдение за такими детьми с целью диагностики побочных эффектов со стороны гепато-билиарной системы.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь, вне зависимости от приема пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

Учитывая лекарственные взаимодействия с другими препаратами и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы карбамазепина следует подбирать с осторожностью.

Эпилепсия: по возможности, карбамазепин следует назначать в виде монотерапии. Лечение начинают с небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Рекомендуемая терапевтическая концентрация карбамазепина в плазме крови составляет 4-12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Присоединение карбамазепина к уже проводящейся противоэпилептической терапии следует проводить постепенно, при необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.

Если пациент забыл своевременно принять очередную дозу препарата, следует принять пропущенную дозу сразу, как только упущение стало замеченным, при этом нельзя принимать двойную дозу препарата.

Для взрослых начальная доза составляет по 100-200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе 400 мг 2-3 раза в сутки. Некоторым больным может потребоваться

увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг.

Невралгия тройничного или языкоглоточного нервов: начальная доза составляет 200-400 мг/сут, дозу постепенно повышают не более чем на 200 мг/сут вплоть до прекращения болей (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Максимальная суточная доза – 1200 мг. После достижения клинического улучшения дозу снижают (лечение можно продолжать с помощью более низкой поддерживающей дозы, составляющей 400 мг/сут, разделенной на 2 приема). При лечении больных пожилого возраста и больных с повышенной чувствительностью начальная доза - 100 мг 2 раза в сутки.

Синдром алкогольной абстиненции: средняя доза - по 200 мг 3 раза в сутки; в тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить до 400 мг 3 раза в сутки. В начале лечения при тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение рекомендуется назначать в комбинации с препаратами, оказывающими седативное и снотворное действие (например, с кловетиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом может быть продолжено в виде монотерапии.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств: суточная доза - 400-1600 мг. Средняя суточная доза - 400-600 мг (в 2-3 приема). При остром маниакальном состоянии дозу следует повышать довольно быстро. При поддерживающей терапии биполярных расстройств в целях обеспечения оптимальной переносимости каждое следующее повышение дозы должно быть небольшим, суточная доза увеличивается постепенно.

Длительность курса лечения зависит от показаний, эффективности лечения, реакции пациента на терапию.

Прекращение приема препарата

Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептические приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев и более. Если необходимо отменить препарат у пациента с эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата.

Применение у детей

Основное показание для применения карбамазепина у детей - эпилепсия. Данную лекарственную форму препарата следует применять для лечения тех же, что и у взрослых, форм эпилепсии у детей старше 4 лет. Лечение может быть начато с дозы 100 мг/сут; дозу повышают постепенно, не более, чем на 100 мг в неделю.

Детям в возрасте 4 лет и младше рекомендовано принимать карбамазепин в виде других лекарственных форм (сироп), начальная доза для детей в возрасте 4 лет и младше составляет 20-60 мг/сут с постепенным повышением на 20- 60 мг/сут через день.

Поддерживающие дозы: для детей устанавливают из расчета 10-20 мг/кг массы тела в сутки (в несколько приемов).

Возраст ребенка	Суточная доза
4-5 лет	200-400 мг в сутки
6-10 лет	400-600 мг в сутки
11-15 лет	600-1000 Мг в сутки

> 15 лет	800-1200 мг (как для взрослых)
----------	-----------------------------------

Максимальные дозы: для детей в возрасте < 6 лет составляет 35 мг/кг/сут, 6-15 лет - 1000 мг/сут, > 15 лет - 1200 мг/сут.

Так как в отношении применения препарата по другим показаниям у детей достаточного количества достоверной информации нет, режим дозирования препарата рекомендовано подбирать в соответствии с возрастом и весом ребенка, не превышая указанные в таблице дозировки.

Побочное действие

Определенные виды нежелательных реакций, например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, чувство усталости, диплопия), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения препаратом, или при применении чрезмерно высокой первоначальной дозы препарата или при лечении пожилых пациентов.

Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата.

Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать концентрацию активного вещества в плазме крови.

При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: "очень часто" - $\geq 1/10$, "часто" - $\geq 1/100$ - $< 1/10$, "нечасто" - $\geq 1/1000$ - $< 1/100$, "редко" - $> 1/10000$ - $< 1/1000$, "очень редко" - $< 1/10000$, в том числе и отдельные сообщения.

Нарушения психики: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, беспокойство, агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, атаксия, сонливость; часто - головная боль, диплопия; нечасто - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор /asterixis/, мышечная дистония, тики), нистагм; редко - дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоз, периферическая невропатия, парестезии, парез; очень редко - злокачественный нейролептический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - аллергический дерматит, крапивница, которая может быть значительно выраженной; нечасто - эксфолиативный дерматит; редко - системная красная волчанка, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона (в некоторых странах Азии классифицирован как «редко»), токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, многоформная эритема, узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, алоpecia, гирсутизм.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лейкоцитоз, лимфаденопатия; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Во время приема препарата может развиваться агранулоцитоз и апластическая анемия. Однако, в связи с тем, что эти состояния возникают очень редко, трудно дать

количественную оценку риска их возникновения. Известно, что суммарный риск развития агранулоцитоза в общей популяции, не получавшей лечения, составляет 4,7 случаев на 1 млн. населения в год, а апластической анемии – 2,0 случая на 1 млн. населения в год.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; нечасто — диарея, запор; редко - боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа, желтуха; очень редко - гранулематозное поражение печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - полиорганный гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка); очень редко - анафилактическая реакция, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

При возникновении указанных выше реакций повышенной чувствительности применение препарата должно быть прекращено.

Нарушения со стороны сердца: редко - нарушения внутрисердечной проводимости; очень редко - брадикардия, аритмии, АВ блокада с обмороками, хроническая сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца.

Нарушения со стороны сосудов: редко - повышение или снижение артериального давления; очень редко - коллапс, тромбоз, тромбоз, тромбоз (например, тромбоз легочной артерии).

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемии разведения), сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - галакторея, гинекомастия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко - дефицит фолиевой кислоты, снижение аппетита; очень редко - острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя кожная порфирия).

Нарушения со стороны почек мочевыводящих путей: очень редко - тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/эректильная дисфункция, нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности).

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нарушение аккомодации (в том числе нечеткость зрения); очень редко - помутнение хрусталика, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень редко - расстройства слуха, в том числе шум в ушах, гиперacusis, гипоacusis, изменения восприятия высоты звука.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - мышечная слабость; очень редко - нарушение костного метаболизма (снижение в плазме крови содержания кальция и 25-гидроксикальциферола, приводящее к остеопорозу/остеопорозу), артралгии, миалгия и мышечные спазмы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - усталость.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение активности щелочной фосфатазы крови; нечасто - повышение активности трансаминаз; очень редко - повышение внутриглазного давления, повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов, изменения показателей функции щитовидной железы - снижение концентрации тироксина (свободной и связанной фракции) и трийодтиронина и повышение концентрации тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями, повышение концентрации пролактина в сыворотке крови.

Нежелательные явления по данным постмаркетинговых наблюдений (частота неизвестна):

Инфекционные и паразитарные заболевания: реактивация вируса простого герпеса 6 типа.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: недостаточность костного мозга.

Нарушения со стороны нервной системы: седация, нарушение памяти.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит.

Нарушения со стороны иммунной системы: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзентематозный пустулез, лихеноидный кератоз, онихомадезис.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: переломы.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение плотности костной ткани.

Передозировка

Передозировка проявляется обычно симптомами со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также явлениями, указанными в разделе «побочное действие».

При передозировке возможны следующие симптомы и жалобы:

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

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, повышение или снижение артериального давления, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; остановка сердца и обмороки, вызванные остановкой сердца.

Пищеварительная система: рвота, задержка эвакуации пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки.

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; водная интоксикация (гипонатриемия разведения), обусловленная эффектом карбамазепина, сходным с действием антидиуретического гормона.

Скелетно-мышечная система: существуют сообщения о рабдомиолизе, связанном с применением карбамазепина.

Изменения со стороны лабораторных показателей: гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия, повышение активности мышечной фракции, креатинфосфокиназы.

Лечение

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

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, применение активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, тщательная коррекция нарушений водно-электролитного баланса.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке карбамазепином. Возможно повторное усиление симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после ее начала, что обусловлено замедленным всасыванием карбамазепина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Изофермент цитохрома P4503A4 (CYP3A4) является основным ферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение карбамазепина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов изофермента CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению его концентрации в плазме и, следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта. Отмена одновременно принимаемых индукторов изофермента CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и, как следствие, приводить к повышению его концентрации в плазме крови.

Карбамазепин является сильным индуктором изофермента CYP3A4 и ферментных печёчных систем первой и второй фазы и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме.

Поскольку превращение карбамазепина-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи микросомального фермента эпоксидгидролазы, применение препарата вместе с ингибиторами эпоксидгидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида.

Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови: анальгетирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства: декстропропоксифен, ибупрофен; противоопухолевые средства (андрогены): даназол; макролидные антибиотики: эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин; антидепрессанты: возможно дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, виллоксазин; противосудорожные средства: стирипентол, вигабатрин; противогрибковые средства: производные азола (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол); блокаторы H1-гистаминовых рецепторов: лоратадин, терфенадин; антипсихотические средства (нейролептики): оланзапин; противотуберкулезные средства: изониазид; противовирусные средства: ингибиторы протеазы ВИЧ для лечения ВИЧ-инфекции (например, ритонавир); противоглаукомные средства (ингибиторы карбоангидразы): ацетазоламид; гипотензивные средства (блокаторы «медленных» кальциевых каналов): верапамил, дилтиазем; противоязвенные средства (ингибиторы протонного насоса, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов): омепразол, циметидин; миорелаксанты: оксibuтинин, дантролен; антиагрегантные средства: тиклопидин; другие лекарственные средства и пищевые добавки:

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

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может привести к возникновению побочных реакций (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корректировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина в плазме крови.

Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и вальпромид.

Поскольку повышение уровня карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может привести к возникновению побочных реакций (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корректировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Препараты, которые могут снизить концентрацию карбамазепина в плазме крови: противоэпилептические средства: фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенobarбитал, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон и, возможно, также клоназепам; противоопухолевые средства: цисплатин или доксорубицин; противотуберкулезные средства: рифампицин; бронходилатирующие средства: теofilлин, аминофиллин; средство для лечения угревой сыпи (ретиноиды): изотретиноин; другие лекарственные средства и пищевые добавки: растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный.

При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы карбамазепина.

Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии. При совместном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме, уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов. При одновременном применении с карбамазепином может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: анальгетирующие и нестероидные противовоспалительные средства: бупренорфин, метадон, парацетамол, феназон, трамадол; антибиотики группы тетрациклина: доксициклин; пероральные антикоагулянты: варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол; антидепрессанты: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин, нортриптилин, кломипрамин); противоэпилептические средства: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид; противогрибковые средства: итраконазол; антигельминтные средства: празиквантел; противоопухолевые средства: иматиниб; антипсихотические средства (нейролептики): клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipрасидон; противовирусные средства: ингибиторы протеазы ВИЧ, применяемые при терапии ВИЧ-инфекции (индинавир, ритонавир, саквинавир); анксиолитические средства: алпразолам, мидазолем; бронходилатирующие средства: теofilлин; контрацептивные средства: пероральные контрацептивные средства (необходим подбор альтернативных методов контрацепции); гипотензивные средства (блокаторы «медленных» кальциевых каналов группы дигидропиридинов): фелодипин; сердечные гликозиды: дигоксин; глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон; иммунодепрессивные средства: циклоспорин, эверолимус; средства для лечения заболеваний щитовидной железы: левотироксин; другие лекарственные средства и продукты питания: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.

У женщин возможно возникновение кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись пероральные контрацептивы. Препарат может снижать терапевтический эффект пероральных контрацептивных препаратов вследствие

индукции микросомальных эффектов.

Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация фенитоина в плазме может как повышаться, так и снижаться, а концентрация мефенитоина повышаться (в редких случаях).

Во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина.

Комбинации, которые следует принимать во внимание. Возможно усиление гепатотоксичности, вызванной изониазидом, в случае одновременного применения с карбамазепином.

В случае одновременного применения с леветирацетамом, возможно усиление токсического действия карбамазепина.

Комбинированное применение карбамазепина и лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации - даже при терапевтических концентрациях активных веществ в плазме крови).

Карбамазепин при одновременном применении с парацетамолом повышает риск его токсического влияния на печень и снижает терапевтическую эффективность (ускорение метаболизма парацетамола).

Одновременное применение карбамазепина с производными фенотиазина, пимозидом, производными тиоксантена, молиндоном, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на центральную нервную систему и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина.

Ингибиторы МАО увеличивают риск развития гиперпиретических кризов, гипертонических кризов, судорог, смертельного исхода (перед назначением карбамазепина ингибиторы моноаминоксидазы должны быть отменены как минимум за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок).

Одновременное применение с диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями.

Карбамазепин может проявлять антагонизм действию недеполяризующих миорелаксантов (например, панкурония бромид). В случае применения такой комбинации может возникнуть необходимость повышения дозы миорелаксантов, при этом необходимо осуществлять внимательное наблюдение за пациентами, поскольку возможно более быстрое прекращение их действия).

Снижает переносимость этанола.

Ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивных лекарственных средств, фолиевой кислоты, празиквантела, может усиливать элиминацию гормонов щитовидной железы.

Ускоряет метаболизм лекарственного средства для общей анестезии (энфлурана, галотана, фторотана) с повышением риска гепатотоксических эффектов; усиливает образование нефротоксичных метаболитов метоксифлурана.

Взаимодействие с серологическими реакциями

Карбамазепин может привести к ложноположительному результату определения концентрации перфеназина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Карбамазепин и 10,11-эпоксид карбамазепина могут привести к ложноположительному результату определения концентрации трициклического антидепрессанта методом поляризационного флюоресцентного иммуноанализа.

Особые указания

Пациенты со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс и миоклонические приступы

Препарат неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. У пациентов со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов препарат следует отменить.

Снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов

Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения, следует проводить клинические анализы крови, включая подсчёт числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также концентрации железа в сыворотке крови.

Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени.

Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, язвы в полости рта, беспричинное возникновение кровоподтёков, геморрагий в виде петехий или пурпуры.

В тех случаях, когда во время лечения отмечено низкое содержание лейкоцитов или тромбоцитов (или тенденция к их снижению), следует внимательно наблюдать за состоянием пациента и показателями развернутого клинического анализа крови. Если выявлены признаки значительного угнетения костного мозга, препарат должен быть отменен.

Дерматологические реакции

Тяжелые дерматологические реакции при применении карбамазепина, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдрома Лайелла), развивались приблизительно в 1-6 случаях на 10000 впервые принимавших карбамазепин в странах с преимущественно европеоидным населением. Препарат следует немедленно отменить в том случае, если отмечаются признаки и симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла.

При развитии тяжёлых (в ряде случаев угрожающих жизни пациента) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом.

Данные ретроспективного анализа у пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) у носителей аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина.

Частота аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может отличаться у различных этнических групп. Частота аллеля составляет менее 5% в населении Европы, Австралии, Азии, Африки и Северной Америки, исключения составляют от 5% до 12%. Частота более 15% установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителей Северной Америки (племена Навахо и Сиокс, в Мексике – Санора Сери), Южной Индии (Тамил Наду), и 10-15% среди других коренных жителей данных регионов.

При назначении карбамазепина возможным носителям аллеля HLA-A*3101 (например, пациентам японской национальности, европеоидам, коренным жителям Америки, латиноамериканцам, народам юга Индии и арабам) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Назначать препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск.

Пациентам, уже получающим карбамазепин, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-A*3101).

По данным ретроспективного анализа применения препарата у пациентов китайской национальности имеется корреляция между частотой развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA).

При применении карбамазепина у пациентов в странах Азиатского региона (Таиланд, Малайзия, Филиппины), где отмечается преимущественное распространение аллеля HLA-B*1502, было выявлено повышение частоты развития (от градации «очень редко» ($<1/10000$) до «редко» ($>1/10000$ - $<1/1000$)) тяжёлых дерматологических реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 составляет: на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии - более 15 %, в Тайване - 10 %, в Северном Китае - 4 %, в Южной Азии (включая Индию) - 2-4 %, в Японии и Корее - менее 1%. Распространённость данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной и американоидной (латиноамериканцы и индейцы) рас незначительна.

При назначении карбамазепина возможным носителям аллеля HLA-B*1502 (например, лицам китайской национальности) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Назначать препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. У лиц европеоидной, негроидной и американоидной рас проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед назначением карбамазепина необязательно.

Пациентам, уже получающим терапию карбамазепином, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку тяжёлые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-B*1502 аллеля).

Показано, что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-B*1502 и отсутствие назначения карбамазепина таким пациентам снижает случаи карбамазепин-индуцированных синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла.

Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля за состоянием пациента и настороженность врача в отношении тяжёлых кожных реакций. Развитие тяжёлых поражений кожи возможно у пациентов отрицательных по данным аллелям. Также во многих случаях у пациентов, положительных по аллелям HLA-B*1502 и HLA-A*3101, при применении карбамазепина не отмечалось развития тяжёлых кожных синдромов.

Влияние других факторов, таких как доза противосудорожных лекарственных средств, комплаентность пациентов, одновременная терапия другими препаратами, сопутствующие заболевания или уровень контроля за дерматологическими реакциями, на частоту развития тяжёлых кожных реакций не установлено.

Слабо выраженные кожные реакции, например, изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема, в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжёлыми, обычно проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. Тем не менее, поскольку дифференциальная диагностика между ранними проявлениями тяжёлых кожных реакций и слабо

выраженными преходящими кожными высыпаниями может быть затруднена, при развитии любых кожных реакций пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью своевременного прекращения терапии препаратом в случаях ухудшения состояния пациента).

Существует взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-A*3101 и развитием менее тяжёлых кожных реакций (таких как реакции гиперчувствительности к антиконвульсантам или нетяжелая макулезная экзантема), для аллеля HLA-B*1502 такая взаимосвязь не установлена.

Реакции гиперчувствительности

При развитии гиперчувствительности к препарату у пациентов могут наблюдаться как отдельные поражения кожи, печени, кровеносной и лимфатической систем или других органов, так и их сочетание, что следует рассматривать как системную реакцию.

В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности к препарату его следует немедленно отменить.

Пациентов с известной повышенной чувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25-30 % случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин.

Перекрёстная реакция повышенной чувствительности встречается также между карбамазепином и фенитоином.

Гипонатриемия

Развитие гипонатриемии ассоциировано с применением карбамазепина. У пациентов с уже существующими поражениями почек, связанными с низким содержанием натрия в сыворотке крови, или у пациентов, получающих одновременно лекарственные средства, снижающие содержание натрия (например, диуретики, лекарственные средства, влияющие на секрецию антидиуретического гормона), должно определяться сывороточное содержание натрия до начала терапии карбамазепином. После этого содержание натрия следует определять примерно через две недели, а затем ежемесячно в течение первых трех месяцев терапии, или в соответствии с клинической необходимостью. Данные факторы риска особенно часто встречаются у пожилых пациентов. Если гипонатриемия наблюдается, ограничение воды является важным критерием для определения состояния при наличии клинических показаний.

Гипотиреоз

Карбамазепин может снижать сывороточные концентрации гормонов щитовидной железы путем индукции ферментов, что требует увеличения дозы препаратов, применяемых для заместительной терапии, у пациентов с гипотиреозом. У данной категории пациентов необходим мониторинг функции щитовидной железы для подбора дозы препаратов заместительной терапии.

Нарушения функции печени

Перед назначением препарата и в процессе лечения необходимо исследование функции печени, особенно у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о заболевании печени, а также у пациентов пожилого возраста. В случае усиления уже имевшихся нарушений функции печени или при появлении активного заболевания печени препарат следует немедленно отменить.

Нарушения функции почек

Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и уровня мочевины в крови.

М-холиноблокирующая активность

Препарат обладает слабой антихолинергической активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи необходим постоянный контроль этого показателя.

Психические нарушения

Следует принимать во внимание возможность активации латентно протекающих психозов, а у пациентов пожилого возраста - возможность развития дезориентации или психомоторного возбуждения.

Суицидальное поведение или намерения

Лечение противосудорожными препаратами, в том числе и карбамазепином, может сопровождаться возникновением суицидальных попыток/суицидальных намерений. Пациентов (и обслуживающий персонал) нужно предупредить о необходимости следить за появлением суицидальных попыток/суицидальных намерений и в случае возникновения симптомов немедленно обращаться за медицинской помощью.

Эндокринологические нарушения

Имеются отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза. Однако причинная взаимосвязь этих нарушений с приемом карбамазепина к настоящему времени не доказана.

Препарат может снизить эффективность лекарственных средств, содержащих эстрогены и/или прогестерон, поэтому женщинам детородного возраста в период лечения препаратом следует применять альтернативные методы предохранения от беременности.

Определение концентрации карбамазепина в плазме крови

Хотя взаимосвязь между дозой препарата, концентрацией карбамазепина в плазме крови, его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение концентрации карбамазепина может быть целесообразным в следующих случаях: при резком повышении частоты приступов, для того, чтобы проверить, принимает ли пациент препарат должным образом; во время беременности; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушения всасывания препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств.

Перевод на карбамазепин с другого противосудорожного лекарственного средства

При переводе пациента на карбамазепин следует постепенно снижать дозу ранее назначенного противосудорожного лекарственного средства вплоть до его полной отмены.

Совместный прием с алкоголем

На время терапии необходимо отказаться от приема алкоголя, так как карбамазепин усиливает угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (скорость реакции может быть нарушена вследствие возникновения головокружения, сонливости, нарушения зрения, особенно в начале лечения или в период подбора дозы). Пациенты должны быть предупреждены о возможных опасностях при управлении автотранспортом и работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, 200 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Усолъе-Сибирский химфармзавод»,
Россия, 665462, Иркутская область, г. Усолъе-Сибирское, северо-западная часть города, с северо-восточной стороны, в 115 м от Прибайкальской автодороги.
Тел./факс: +7 (39543) 58910, +7 (39543) 58908.

Производитель

АО «Усолъе-Сибирский химфармзавод»,
Россия, 665462, Иркутская область, г. Усолъе-Сибирское, северо-западная часть города, с северо-восточной стороны, в 115 м от Прибайкальской автодороги.
Тел./факс: +7 (39543) 58910, +7 (39543) 58908.

Главный технолог

Г.Н. Жемойдин