

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАРБАМАЗЕПІН
(CARBAMAZEPINE)

Склад:

діюча речовина: карбамазепін;

1 таблетка містить карбамазепіну 200 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, желатин.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: одношарові таблетки круглої форми, з плоскими верхньою та нижньою поверхнями, краї яких скошені, з рискою, білого або білого з жовтуватим відтінком кольору. На розламі при розгляданні під лупою видно відносно однорідну структуру.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Карбамазепін.

Код АТХ N03A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

У клінічних дослідженнях при застосуванні карбамазепіну як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) була відзначена психотропна дія препарату, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності. За даними ряду досліджень, вплив карбамазепіну на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або сумнівним, або негативним. В інших дослідженнях був відзначений позитивний вплив карбамазепіну на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам'ятовування.

Як нейротропний засіб. Карбамазепін ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, карбамазепін застосовується для полегшення нейрогенного болю при різних станах, у тому числі при сухотці спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постгерпетичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції карбамазепін підвищує поріг судомної готовності (який при цьому стані знижений) і зменшує вираженість клінічних проявів синдрому, таких як збудливість, тремор, порушення ходи. У хворих на нецукровий діабет центрального генезу Карбамазепін зменшує діурез і відчуття спраги.

Як психотропний засіб, Карбамазепін ефективний при афективних порушеннях, а саме: для лікування гострих маніакальних станів, для підтримуючого лікування біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як монотерапія, а також у комбінації з нейрорепілептичними засобами, антидепресантами або препаратами літію).

Фармакокінетика.

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

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

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

Рівноважні концентрації препарату у плазмі крові досягаються у межах 1–2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовують одночасно), а також від стану пацієнта, дози препарату і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві міжсуб'єктні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості пацієнтів ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17–50 нмоль/л). Концентрації карбамазепіну-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) досягають майже 30 % порівняно з концентраціями карбамазепіну.

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

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

Метаболізм. Карбамазепін метаболізується у печінці переважно епоксидним шляхом, унаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолова похідна речовина та її кон'югат з глюкуроновою кислотою. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну у карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4. Унаслідок цих метаболічних реакцій утворюється також і «малий» метаболіт – 9-гідроксиметил-10-карбамоїлакридан. Після одноразового перорального застосування карбамазепіну приблизно 30 % активної речовини визначається у сечі у вигляді кінцевих продуктів епоксидного метаболізму. Інші важливі шляхи біотрансформації карбамазепіну призводять до утворення різних моногідроксилатних похідних, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється з участю уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT2B7).

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

Середній період напіввиведення метаболіту 10,11-епоксиду з плазми крові становить приблизно 6 годин після разового перорального прийому епоксиду.

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

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.

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

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

Пацієнти з порушеною функцією нирок або печінки. Даних про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки поки що немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Карбамазепін можна застосовувати як монотерапію, а також у складі комбінованої терапії.

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

Протипоказання.

Не слід призначати:

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Карбамазепін є потужним індуктором CYP3A4 та інших ферментних систем фази I та фази II у печінці, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються CYP3A4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікросомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіолпохідних карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікросомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призводити до появи небажаних реакцій (таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), то дозування препарату Карбамазепін необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Анальгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

Протигрибкові засоби: азоли (наприклад ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).
Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

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

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

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

Препарати, які можуть підвищувати рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію), дозування препарату Карбамазепін необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо Карбамазепін приймають одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід та валпромід.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Може бути необхідною корекція дози препарату Карбамазепін при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

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

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

Взаємодія з іншими речовинами: препарати лікарських трав, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

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

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

Вплив препарату Карбамазепін на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.

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

Анальгетики, протизапальні препарати: бупренорфін, метадон, парацетамол (тривале застосування карбамазепіну з парацетамолом (ацетамінофеном) може бути зв'язано з розвитком гепатотоксичності), феназон (антипірін), трамадол.

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

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

Протиблювальні: аперпітант.

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

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

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсіролімус.

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

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

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

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

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

Кортикостероїди (зокрема, преднізолон, дексаметазон).

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Взаємодія з іншими препаратами: бупренофін, гестринон, тиболон, тореміфен, міансерин, сертралін.

Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.

Одночасне застосування карбамазепіну та леветирацетаму може призвести до посилення токсичності карбамазепіну.

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

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

Комбінована терапія препаратом Карбамазепін та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих препаратів, а стан пацієнтів потребує ретельного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейром'язової блокади.

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

Протипоказано одночасне застосування.

Оскільки карбамазепін структурно близький до трициклічних антидепресантів, його не рекомендовано застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (МАО); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору МАО (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяє клінічна ситуація).

Вплив на серологічні дослідження.

Карбамазепін може дати хибнопозитивний результат ВЕРХ-аналізу (високоефективна рідинна хроматографія) для визначення концентрації перфеназину.

Карбамазепін 10,11-епоксид може дати хибнопозитивний результат імунологічного аналізу за методикою поляризованої флуоресценції для визначення концентрації трициклічних антидепресантів.

Особливості застосування.

Карбамазепін слід застосовувати лише під медичним наглядом, тільки після оцінки співвідношення користь/ризик та за умов ретельного моніторингу стану пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі та у разі перервання курсу терапії препаратом Карбамазепін.

Рекомендується проведення загального аналізу сечі та визначення рівня азоту сечовини в крові

на початку і з певною періодичністю під час терапії.

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

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

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

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

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

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, слід проводити загальний аналіз крові та здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнта. Лікування препаратом Карбамазепін необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі; а також при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Відзначалося тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів у зв'язку з прийомом препарату Карбамазепін. Однак у більшості випадків це зниження було тимчасовим і не свідчило про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

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

Фармакогеноміка.

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

Зв'язок із (HLA)-B*1502

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

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

негативний результат щодо (HLA)-B*1502, мають низький ризик розвитку ССД, хоча дуже рідко такі реакції можуть зустрічатись.

На сьогодні через відсутність даних точно невідомо, чи у всіх осіб південно-східного азійського походження існують ризики.

Наявність алеля (HLA)-B*1502 є фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані з виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН, пацієнтам, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати альтернативну терапію. Зазвичай немає потреби проводити генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502. У більшості випадків не рекомендується проводити скринінг хворих, які вже отримують Карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності у генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

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

Зв'язок із HLA-A*3101

Лейкоцитарний антиген людини є фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозінофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозний висип. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A*3101, то від застосування препарату Карбамазепін слід утриматися.

Обмеження генетичного скринінгу

Результати генетичного скринінгу не повинні заміняти відповідний клінічний нагляд та лікування пацієнтів. Роль у виникненні цих тяжких шкірних побічних реакцій відіграють інші можливі фактори, такі як дозування протиепілептичного засобу, дотримання режиму терапії, супутня терапія. Вплив інших захворювань та рівень моніторингу шкірних порушень не вивчали.

Інші дерматологічні реакції.

Можливий також розвиток скороминущих та таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при незмінному дозуванні, так і після зниження дози препарату. Оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від легких скороминущих реакцій, пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату, якщо реакція посилюється.

Наявність у пацієнта алеля HLA-A* 3101 пов'язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозний висип). Однак не було встановлено, що наявність (HLA)-B*1502 може свідчити про ризик виникнення вищезазначених шкірних реакцій.

Гіперчутливість. Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозний висип з еозінофілією та системними симптомами (DRESS), множинні реакції гіперчутливості сповільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозінофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (включаючи руйнування та зникнення внутрішньо-жовчних проток), які можуть проявлятися у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункову залозу, міокард, товсту кишку).

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

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

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

Напади. Карбамазепін слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати

напади. У разі провокування нападів застосування препарату Карбамазепін слід негайно припинити.

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

Функція печінки. Упродовж терапії препаратом необхідно проводити оцінку функції печінки на початковому рівні та періодичні оцінки цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При посиленні порушень функції печінки та у разі переходу в активну фазу захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату.

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

Тяжкі реакції з боку печінки через застосування карбамазепіну спостерігаються дуже рідко. У разі виникнення симптомів печінкової дисфункції або активного захворювання печінки необхідно терміново обстежити пацієнта, а лікування препаратом Карбамазепін призупинити до отримання результатів обстеження.

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

Гіпонатріємія. Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже наявним порушенням функції нирок, яке пов'язано зі зниженим рівнем натрію, та у пацієнтів, що лікуються лікарськими засобами, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід виміряти рівень натрію в крові. Далі слід вимірювати кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в один місяць протягом перших трьох місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується у першу чергу пацієнтів літнього віку. У такому випадку слід обмежувати кількість вживання води.

Гіпотиреоїдизм. Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози. У зв'язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів з гіпотиреоїдизмом.

Антихолінергічні ефекти. Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі повинні перебувати під пильним наглядом під час терапії.

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

Суїцидальні думки та поведінка. Було зареєстровано кілька свідчень про суїцидальні думки і поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Метааналіз даних, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав деяке підвищення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення такого ризику невідомий, а доступні дані не виключають підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки у разі лікування карбамазепіном.

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

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

Моніторинг рівня препарату у плазмі крові. Незважаючи на те, що кореляція між дозуванням та рівнем карбамазепіну у плазмі крові, а також між рівнем карбамазепіну у плазмі крові та клінічною ефективністю і переносимістю недостовірна, моніторинг рівня препарату у плазмі

крові може бути доцільним у таких випадках: при раптовому підвищенні частоти нападів, перевірці комплаєнсу пацієнта, у період вагітності, у разі лікування дітей та підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У тварин пероральне застосування карбамазепіну спричиняло розвиток дефектів.

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

Слід взяти до уваги такі застереження:

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

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

Новонароджені. З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін K₁ матерям протягом останніх тижнів вагітності та новонародженим дітям.

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

Годування груддю. Карбамазепін проникає у грудне молоко (25–60 % концентрації у плазмі крові). Переваги грудного годування та імовірність розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матері, які отримують карбамазепін, можуть годувати груддю за тієї умови, що немовля спостерігається стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій).

Фертильність.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

Епілепсія

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

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

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

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

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

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

Звичайна доза препарату становить 10–20 мг/кг маси тіла на добу (розподіляти на кілька прийомів).

Вік дитини	Добова доза
5–10 років	400–600 мг (за 2–3 прийоми)
10–15 років	600–1000 мг (за 2–5 прийомів)

Дітям віком від 15 років призначати дозування, як для дорослих.

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

При призначенні препарату Карбамазепін додатково до поточної протиепілептичної терапії дозу препарату слід поступово підвищувати, не змінюючи дози поточного(их) застосовуваного(их) протиепілептичного(их) препарату(ів), у разі необхідності – коригувати дозу карбамазепіну.

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах

Діапазон доз – приблизно від 400 до 1600 мг на добу; зазвичай – від 400 до 600 мг на добу, розділених на 2–3 прийоми. При гострому маніакальному стані рекомендується достатньо швидке підвищення дози, тоді як з метою забезпечення оптимальної толерантності у рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендоване поступове підвищення малими дозами.

Синдром алкогольної абстиненції

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

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

Початкова доза препарату Карбамазепін становить 200–400 мг на добу (100 мг 2 рази на добу для пацієнтів літнього віку). Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози по 200 мг 3–4 рази на добу). Для більшості пацієнтів доза препарату 200 мг 3 або 4 рази на добу є достатньою для підтримки безболісного стану. У деяких випадках може бути необхідною добова доза препарату Карбамазепін 1600 мг. Після зникнення больових відчуттів дозу поступово знижувати до мінімальної підтримуючої.

Діти.

Дітям, з огляду на більш швидку елімінацію карбамазепіну, може бути необхідним застосування вищих доз препарату (з розрахунку на кілограм маси тіла) порівняно з дорослими. Таблетки Карбамазепін можна приймати дітям віком від 5 років.

Передозування.

Симптоми. Симптоми і скарги, що виникають при передозуванні, зазвичай відображають ураження центральної нервової, серцево-судинної і дихальної систем.

Центральна нервова система (ЦНС): пригнічення функцій ЦНС; дезорієнтація, пригнічення свідомості, сонливість, збудження, галюцинації, кома, затуманення зору, нерозбірлива мова, дизартрія, ністагм, атаксія, дискінезія, гіперрефлексія (спочатку), гіпорефлексія (пізніше); судоми, психомоторні розлади, міоклонус, гіпотермія, мідріаз.

Дихальна система: пригнічення дихання, набряк легенів.

Серцево-судинна система: тахікардія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; синкопе, зв'язане із зупинкою серця, що супроводжується втратою свідомості.

Шлунково-кишковий тракт: блювання, затримка їжі у шлунку, зниження моторики товстої кишки.

Скелетно-м'язова та сполучна тканина: повідомлялося про окремі випадки рабдоміолізу, пов'язаного з токсичним впливом карбамазепіну.

Нирки та сечовивідна система: затримка сечі, олігурія або анурія; затримка рідини; гіпергідратація, зумовлена ефектом карбамазепіну, подібним за дією до антидіуретичного гормону.

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

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

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

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

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

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

Побічні реакції.

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

Дозозалежні небажані реакції зазвичай минають протягом кількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози препарату. Розвиток небажаних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних коливань концентрацій активної речовини у плазмі крові. У таких випадках рекомендується проводити моніторинг рівня активної речовини у плазмі крові та розподілити добову дозу препарату на більш дрібні (наприклад на 3–4) окремі дози.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, лімфаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз, гемолітична анемія, недостатність кісткового мозку.

З боку імунної системи: мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, ознаками, що нагадують лімфому, артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що зустрічаються у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад печінки, легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки); асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією, анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гіпогамаглобулінемія, гіпогамаглобулінемія, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку ендокринної системи: набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що у поодиноких випадках призводить до гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами; підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами, як галакторея, гінекомастія, порушення метаболізму кісткової тканини (зниження рівня кальцію і 25-гідроксиколекальциферолу у плазмі крові), що призводить до остеомалії/остеопорозу; підвищення концентрації холестерину, включаючи холестерин ліпопротеїдів високої щільності і тригліцериди.

З боку обміну речовин та харчування: недостатність фолатів, зниження апетиту; гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія та змішана порфірія), негостра порфірія (пізня порфірія шкіри).

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

З боку нервової системи: запаморочення, атаксія, сонливість, загальна слабкість, головний біль, диплопія; аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, «пурхаючий» тремор, дистонія, тик), ністагм, орофасціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірлива мова), хореоатетоз, периферична нейропатія, парестезії, м'язова слабкість та парез, порушення смакових відчуттів, зловиясний нейрорептичний синдром, асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія, седативний ефект, погіршення пам'яті.

З боку органів зору: порушення акомодатії (наприклад затуманення зору), помутніння кришталіка, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

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

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

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

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічний дерматит, кропив'янка (іноді у важкій формі) ексfolіативний дерматит, еритродермія, системний червоний вовчак, свербіж, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадіння волосся, гірсутизм, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: м'язова слабкість, артралгії, м'язовий біль, спазми м'язів, порушення кісткового метаболізму (зниження рівня кальцію та 25-гідроксисолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомалачії або остеопорозу), переломи.

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

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

Загальні порушення: загальна слабкість.

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 2 або 5 блістерів у пачці з картону;

по 50 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник/заявник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

КАРБАМАЗЕПИН
(CARBAMAZEPINE)

Состав:

действующее вещество: карбамазепин;

1 таблетка содержит карбамазепина 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, желатин.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: однослойные таблетки круглой формы, с плоскими верхней и нижней поверхностями, края которых скошены, с риской, белого или белого с желтоватым оттенком цвета. На разломе при рассматривании под лупой видно относительно однородную структуру.

Фармакотерапевтическая группа. Противосудорожные средства. Карбамазепин.
Код АТХ N03A F01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Как *противосудорожное средство*. Спектр активности препарата Карбамазепин как противосудорожного лекарственного средства включает: парциальные приступы (простые и комплексные) со вторичной генерализацией и без нее; генерализованные тонико-клонические судорожные приступы, а также комбинации указанных типов приступов.

Механизм действия карбамазепина – активного вещества препарата Карбамазепин – выяснен только 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 натрийзависимых 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 дофамина и норадреналина.

В клинических исследованиях при применении карбамазепина, как монотерапии у пациентов с эпилепсией (особенно у детей и подростков), было отмечено психотропное действие препарата, которое частично проявлялось положительным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности. По данным ряда исследований, влияние карбамазепина на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависело от дозы и было или сомнительным, или отрицательным. В других исследованиях было отмечено положительное влияние карбамазепина на показатели, характеризующие внимание, способность к обучению и запоминанию.

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

Как *психотропное средство*, Карбамазепин эффективен при аффективных нарушениях, а именно: для лечения острых маниакальных состояний, для поддерживающего лечения

биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как монотерапия, а также в комбинации с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития).

Фармакокинетика.

Всасывание. После приема таблеток карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После однократного приема обычной таблетки максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 12 часов. Не отмечается клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм препарата для приема внутрь. После однократного приема внутрь таблетки препарата, содержащий 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 достигаются 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 препарата и продолжительности лечения. Наблюдаются существенные межсубъектные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепина-10, 11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют почти 30 % по сравнению с концентрациями карбамазепина.

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

Распределение. При полной абсорбции карбамазепина воображаемый 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 несвязанного с белками активного вещества (20–30 %). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25–60 % его уровня в плазме крови.

Метаболизм. Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, вследствие 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. Вследствие этих метаболических реакций образуется также и «малый» метаболит-9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. После однократного перорального применения карбамазепина примерно 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 образуется при участии уридилдифосфата-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

Вывод. После однократного приема внутрь период полувыведения неизмененного карбамазепина составляет в среднем 36 часов, а после повторного приема препарата – в среднем 16–24 часа (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени) в зависимости от продолжительности лечения. У пациентов, которые одновременно принимают другие препараты, индуцирующие ту же ферментную систему печени (фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9–10 часов.

Период полувыведения метаболита-10, 11-эпоксида из плазмы крови составляет приблизительно 6 часов после разового перорального приема эпоксида.

После однократного перорального 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 в мг/кг массы тела по сравнению с взрослыми.

Пациенты пожилого возраста. Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина изменяется 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.

Клинические характеристики.

Показания.

- Эпилепсия:

- сложные или простые парциальные судорожные приступы (с потерей или без потери сознания) со вторичной генерализацией или без нее;
- генерализованные тонико-клонические судорожные приступы;
- смешанные формы судорожных приступов.

Карбамазепин можно применять в качестве монотерапии, а также 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.

Не следует назначать:

- при установленной гиперчувствительности к карбамазепину или к подобным в химическом отношении лекарственным препаратам (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 моноаминоксидазы (МАО).

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 привести к повышению 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 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 в печени, поэтому может снижать концентрацию других препаратов в плазме крови, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4 путем индукции их метаболизма. Человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиолпохидных карбамазепина-10, 11-эпоксида. Одновременное назначение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксидгидролазы 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 дозировку препарата Карбамазепин необходимо соответственно корректировать и/или контролировать его уровни в плазме крови при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

Анальгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

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

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

Противоэпилептические: стирипентол, вигабатрин.

Противогрибковые средства: азолов (например итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пациентам, которые получают 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 желудочно-кишечного тракта: циметидин, омепразол.

Миорелаксанты: оксibuтинин, дантролен.

Антиагрегантные препараты: тиклопидин.

Другие ингредиенты: 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 привести к развитию побочных реакций (например головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), дозировку препарата Карбамазепин необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень препарата в плазме крови, если Карбамазепин принимать одновременно с такими препаратами: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови.

Может потребоваться коррекция дозы препарата Карбамазепин при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

Противоэпилептические препараты: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенobarбитал, фенсуксимид, фенитоин (чтобы избежать 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 по 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, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства относительно противоэпилептического эффекта препарата Карбамазепин. Соответственно, дозу препарата Карбамазепин необходимо откорректировать.

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

Влияние препарата Карбамазепин на уровень в плазме крови одновременно назначаемых препаратов.

Карбамазепин может снижать уровень некоторых препаратов в плазме крови и уменьшать или

нивелировать их эффекты. Может возникнуть необходимость коррекции дозы нижеприведенных препаратов соответственно 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: 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 мефенитоину в плазме крови.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол, кетоназол. Пациентам, которые получают лечение вориконазолом или интраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигельминтные препараты: празиквантел, альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус.

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: бупренофин, гестринон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

Комбинации препаратов, которые требуют отдельного рассмотрения.

Одновременное применение карбамазепина и леветирацетама 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 Карбамазепин 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 состояние пациентов нуждается в тщательном мониторинге из-за возможности более быстрого, чем ожидается, завершения нейромышечной блокады.

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

Противопоказано совместное применение.

Поскольку карбамазепин структурно близок к трициклическим антидепрессантам, его не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (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 ложноположительный результат ВЭЖХ-анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография) для определения концентрации перфеназина.

Карбамазепина-10,11-эпоксид может дать ложноположительный результат иммунологического анализа по методике поляризованной флуоресценции для определения концентрации трициклических антидепрессантов.

Особенности применения.

Карбамазепин следует применять только под медицинским наблюдением, только после оценки соотношения польза/риск и при условии тщательного мониторинга состояния пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие препараты в анамнезе, и в случае прерывания курса терапии препаратом Карбамазепин.

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

карбамазепин проявляет легкую антихолинергическую активность, поэтому пациентов с повышенным внутриглазным давлением следует предупредить и проконсультировать о возможных факторах риска.

Следует помнить о возможной активации скрытых психозов, а при лечении пациентов пожилого возраста – о возможной активации спутанности сознания и тревожного возбуждения.

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 низкой частоты развития этих состояний трудно оценить значимый риск при приеме препарата Карбамазепин. Для больных, не получавших терапии, общий риск развития агранулоцитоза составляет 4,7 человека/1000000 в год, апластической анемии – 2 человека/1000000 в год. Пациентов нужно проинформировать о ранних признаках токсичности и симптомах возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакций. Пациента следует предупредить, что в случае появления таких реакций, как жар, ангина, кожные сыпи, 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, следует проводить общий анализ крови и осуществлять тщательный мониторинг состояния пациента. Лечение препаратом Карбамазепин необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например горячкой или болью в горле, а также при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Отмечалось временное или стойкое снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов крови в связи с приемом препарата Карбамазепин. Однако в большинстве случаев это снижение было временным и не свидетельствовало 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, которые включают токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) или синдром Лайелла, и синдром Стивенса – Джонсона (ССД), при применении препарата Карбамазепин возникают очень

редко. Пациентам с серьезными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация, поскольку эти состояния могут угрожать жизни. Большинство случаев развития ССД/ТЭН отмечаются в течение первых нескольких месяцев лечения препаратом Карбамазепин. При развитии симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например ССД, синдром Лайелла/ТЭН), прием препарата Карбамазепин следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

Фармакогеномика.

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

Связь с (HLA)-B*1502

Ретроспективные исследования у пациентов-китайцев этнической группы хан продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллеля (HLA)-B*1502. Большая частота случаев развития 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, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения. У пациентов, которые рассматриваются как генетически принадлежащие к группам риска, перед началом лечения препаратом Карбамазепин следует проводить тестирование на присутствие аллеля (HLA)-B*1502. Если анализ на присутствие аллеля (HLA)-B*1502 дает положительный результат, то лечение препаратом Карбамазепин начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, которые прошли обследование и получили отрицательный результат по (HLA)-B*1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут встречаться. В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, у всех ли лиц юго-восточного азиатского происхождения существуют риски.

Наличие аллеля (HLA)-B*1502 является фактором риска развития ССД/ТЭН у пациентов-китайцев, получающих другие противоэпилептические средства, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН, пациентам, которые имеют аллель (HLA)-B*1502, если можно применять альтернативную терапию. Обычно нет необходимости проводить генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллеля (HLA)-B*1502. В большинстве случаев не рекомендуется проводить скрининг больных, которые уже получают карбамазепин, поскольку риск возникновения ССД/ТЭН значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллеля (HLA)-B*1502. У пациентов европеоидной расы связь между аллелем (HLA)-B*1502 и возникновением ССД отсутствует.

Связь с HLA-A*3101

Лейкоцитарный антиген человека является фактором риска развития кожных побочных реакций, таких как ССД, ТЭН, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP), макулопапулезная сыпь. Если анализ выявляет наличие аллеля HLA-A*3101, то от применения препарата Карбамазепин следует воздержаться.

Ограничение генетического скрининга

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующего клинического наблюдения и лечение пациентов. Роль в возникновении этих тяжелых кожных побочных реакции играют другие возможные факторы, такие как дозировка противоэпилептического средства, соблюдение режима терапии, сопутствующая терапия. Влияние других заболеваний и уровень мониторинга кожных нарушений не изучали.

Другие дерматологические реакции.

Возможно развитие преходящих и не угрожающих здоровью, легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Обычно

они проходят через несколько дней или недель как при неизменной дозировке, так и после снижения дозы препарата. Поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть очень сложно отличить от легких преходящих реакций, пациент должен находиться под наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если реакция усилится.

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 (макулопапулезная сыпь). Однако было установлено, что наличие (HLA)-B*1502 может свидетельствовать о риске возникновения вышеупомянутых реакций.

Гиперчувствительность. Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая медикаментозную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), множественными реакциями гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушение и исчезновение внутрижелчных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможно влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстую кишку).

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 симптомов, указывающих на гиперчувствительность, применение препарата Карбамазепин следует немедленно прекратить.

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

Увеличение частоты приступов возможно при переходе от пероральных форм препарата к суппозиториям.

Функция печени. В период лечения препаратом необходимо проводить оценку функции печени на начальном уровне и периодическую оценку этой функции в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. При усилении нарушений функции печени и в случае перехода заболевания печени в активную фазу 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 уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Это, вероятно, происходит вследствие индукции 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 симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение препаратом Карбамазепин приостановить до получения результатов обследования.

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

Гипонатриемия. Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующим нарушением функции почек, которое связано с пониженным уровнем натрия, у пациентов, проходящих лечение лекарственными средствами, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), 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. В этом случае следует 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 гипотиреозидизмом.

Антихолинергические эффекты. Карбамазепин проявляет умеренную антихолинергическую активность. Таким образом, пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи должны находиться под наблюдением во время терапии.

Психические эффекты. Следует помнить о вероятности активизации латентного психоза, а у пациентов пожилого возраста – спутанности сознания или возбуждения.

Суицидальные мысли и поведение. Были зарегистрированы несколько свидетельств о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших противоэпилептические препараты. Метаанализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, также показал некоторое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения при лечении карбамазепином.

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 карбамазепин может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогенов и/или прогестерона. Это может привести к снижению эффективности контрацепции, рецидиву симптомов или прорывных кровотечениях, кровянистых выделениях. Пациентки, которые принимают Карбамазепин и для которых гормональная контрацепция является необходимой, должны получать препарат, содержащий 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 недостоверная, 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 синдром отмены препарата. Внезапная отмена препарата может спровоцировать приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев. При необходимости немедленной отмены препарата пациентам с эпилепсией переход на новый противоэпилептический препарат нужно осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами.

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 врожденным порокам 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 препарата Карбамазепин нарушениях внутриутробного развития и врожденных пороках развития, в том числе о расщелине позвоночника и других врожденных аномалиях, например челюстно-лицевых дефектах, кардиоваскулярных пороках развития, гипоспадии и аномалии развития различных систем организма.

Следует принять во внимание такие предостережения:

- применение препарата Карбамазепин беременным женщинам, больным эпилепсией, требует особого внимания;

- если женщина, получающая карбамазепин, забеременела, планирует беременность или во время беременности возникает необходимость применения препарата Карбамазепин, следует тщательно взвесить потенциальную пользу применения препарата по сравнению с возможным риском (особенно в I триместре беременности);
- женщинам репродуктивного возраста, по возможности, карбамазепин 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 эффективную противоэпилептическую терапию, поскольку обострения заболевания угрожают здоровью как матери, так и ребенка.

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

Новорожденные. С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин K₁ 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, которые связывают с приемом карбамазепина и других противосудорожных препаратов.

Кормление грудью. Карбамазепин проникает в грудное молоко (25–60 % концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания и вероятность развития побочных эффектов у новорожденного следует тщательно взвесить. Матери, которые получают карбамазепин, могут кормить грудью при условии, что ребенок наблюдается относительно развития 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Способность пациента, принимающего карбамазепин, к 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.

Способ применения и дозы.

Карбамазепин 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 аллеля HLA-A*3101 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.

Эпилепсия

Лечение начинать с применения низкой суточной дозы с постепенным повышением дозы препарата, которую 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 начальная доза препарата составляет по 100–200 мг 1–2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального эффекта; часто суточная доза

составляет 800–1200 мг. Некоторым пациентам может потребоваться доза препарата Карбамазепин, достигающая 1600 мг или даже 2000 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста: пациентам пожилого возраста из-за возможного лекарственного взаимодействия дозу препарата Карбамазепин следует подбирать взвешенно.

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

Обычная доза препарата составляет 10–20 мг/кг массы тела в сутки (принятая в несколько приемов).

Возраст ребенка	Суточная доза
5–10 лет	400–600 мг (за 2–3 приема)
10–15 лет	600–1000 мг (за 2–5 приемов)

Детям с 15 лет дозировку назначать как для взрослых.

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

При назначении препарата Карбамазепин дополнительно к текущей противоэпилептической терапии дозу следует постепенно повышать, не меняя дозы текущего(их) применяемого(ых) противоэпилептического(их) препарата(ов), а в случае необходимости корректировать дозу карбамазепина.

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 рекомендуется 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 Карбамазепин с седативно-снотворными препаратами (например с клонитазолом, хлордиазепоксидом), соблюдая вышеприведенные указания по дозировке. После завершения острой фазы, лечение препаратом Карбамазепин 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 Карбамазепин составляет 200–400 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки для пациентов пожилого возраста). Ее следует 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 достаточная для поддержания безболезненного состояния. В некоторых случаях может быть необходима доза препарата Карбамазепин 1600 мг. После исчезновения болевых ощущений дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей.

Дети.

Детям, учитывая более быструю элиминацию карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата (из расчета на килограмм массы тела) по сравнению со взрослыми. Таблетки Карбамазепин можно принимать детям в с 5 лет.

Передозировка.

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

Центральная нервная система (ЦНС): угнетение функций ЦНС, дезориентация, угнетение сознания, сонливость, возбуждение, 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, артериальная гипотензия, иногда – артериальная гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; синкопе, связанное с остановкой сердца, сопровождающееся потерей сознания.

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

Скелетно-мышечная и соединительная ткань: сообщалось об отдельных случаях рабдомиолиза, связанного с токсическим влиянием карбамазепина.

Почки и мочевыводящая система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным по действию АДГ.

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

Лечение. Специфический антидот отсутствует. Вначале 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 повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, тщательная коррекция электролитных расстройств.

Особые рекомендации. При развитии артериальной гипотензии показано введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение подбирают 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. Рекомендуются проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза и перитонеального диализа. Необходимо предусмотреть возможность повторного обострения симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после его начала, что обусловлено замедленным всасыванием препарата.

Побочные реакции.

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

Дозозависимые нежелательные 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 концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется контролировать уровень активного вещества в плазме крови и распределить суточную дозу на более мелкие (например на 3–4) отдельные дозы.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия; лейкоцитоз, лимфаденопатия, 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: мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени, а также синдромом исчезновения желчных

протоков (деструкция и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), встречающихся в различных комбинациях, медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

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.

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

Со стороны обмена веществ и 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, беспокойство, агрессивность, агитация, спутанность сознания, активация психоза.

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

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

Со стороны органов слуха и равновесия: нарушение 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 артериальная гипотензия; брадикардия, аритмии, блокада с синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболия (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 желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, сухость во рту, диарея или запор; боль в животе, глоссит, стоматит, панкреатит, колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: 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, 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани: мышечная слабость, артралгии, мышечная боль, мышечные спазмы, нарушение костного метаболизма (снижение уровня кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови, что может привести к остеомалиции или остеопорозу), переломы.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: 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: 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 клинической значимости, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня трансаминаз, повышение 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. 3 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 2 или 5 блистеров в пачке из картона;

по 50 таблеток в контейнере, по 1 контейнеру в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель/заявитель.

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.