Инструкция по применению
Карбамазепин Велфарм Таблетки 200 мг 50 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Велфарм
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Карбамазепин
Количество в упаковке: 50
Дозировка действующего вещества: 200 мг

Описание

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с риской и фаской.

Действующее вещество

Карбамазепин

Состав

На одну таблетку: Действующее вещество: карбамазепин - 200 мг. Вспомогательные вещества: повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700, пласдон К-17), кремния диоксид коллоидный (аэросил), карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, примогель), магния стеарат, тальк, крахмал картофельный.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью при приеме таблетированной формы всасывание происходит относительно медленно. После однократного приема таблетки карбамазепина средняя максимальная концентрация в плазме (Cmax) достигается через 12 ч. Прием пищи существенно не

влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина. Равновесная концентрация карбамазепина в плазме достигается в течение 1-2 недель. Время ее достижения индивидуально и зависит от степени аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином гетероиндукции другими одновременно применяемыми лекарственными средствами а также от состояния пациента до начала терапии дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные индивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Распределение и связывание с белками плазмы крови Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80%. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле активного вещества не связанного с белками плазмы (20-30%). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60% от его значения в плазме крови. Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Учитывая полную абсорбцию карбамазепина кажущийся объем распределения составляет 08-19 л/кг. Метаболизм Карбамазепин метаболизируется в печени. Основным путем биотрансформации является эпоксиддиольный путь в результате чего образуются основные метаболиты: 1011- трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Превращение карбамазепин-1011-эпоксида в карбамазепин-1011-трансдиол в организме человека происходит при помощи микросомального фермента эпоксидгидролазы. Содержание карбамазепин-1011-эпоксида (активного метаболита) составляет около 30% от концентрации карбамазепина в плазме. Основным изоферментом обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-1011-эпоксид является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита - 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридана. Другой важный путь метаболизма карбамазепина - образование под воздействием изофермента UGT2B7 различных моногидроксилированных производных а также N-глюкуронидов. Выведение Период полувыведения неизмененного карбамазепина после однократного приема препарата внутрь составляет в среднем около 36 ч а после повторных приемов препарата - в среднем 16-24 ч в зависимости от длительности лечения (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). Показано что у пациентов принимающих одновременно другие препараты индуцирующие микросомальные ферменты печени (например фенизоин фенобарбитал) период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 ч. При приеме внутрь карбамазепин-1011-эпоксида средний период его полувыведения составляет примерно 6 часов. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% с калом. Около 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина около 1% - в виде фармакологически активного 1011-

эпоксидного метаболита. После однократного приема внутрь 30% карбамазепина выводится с мочой в виде конечных продуктов эпоксиддиольного пути метаболизма. Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов У детей вследствие более быстрой элиминации карбамазепина может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на килограмм массы тела по сравнению со взрослыми. Нет данных которые свидетельствовали бы о том что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста). Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени до настоящего времени не имеется.

Показания

- Эпилепсия: сложные или простые парциальные эпилептические приступы (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее, генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы, смешанные формы эпилептических приступов. Карбамазепин как правило неэффективен при абсансах и миоклонус-эпилепсии. - Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или 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.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь вне зависимости от приема пищи вместе с небольшим количеством жидкости. Препарат можно применять как в виде монотерапии так и в составе комбинированной терапии. Учитывая лекарственные взаимодействия с другими препаратами и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов пожилым пациентам дозы препарата Карбамазепин следует подбирать с осторожностью. Эпилепсия По возможности препарат следует назначать в виде монотерапии. Препарат не применяют при малых припадках (petit mal абсанс) и миоклонических приступах. Лечение начинают с небольшой суточной дозы которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Доза карбамазепина подбирается индивидуально для достижения адекватного контроля судорожных состояний. Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации действующего вещества в плазме крови. При лечении эпилепсии необходима доза карбамазепина соответствующая общей концентрации карбамазепина в плазме крови

на уровне 4-12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). При добавлении препарата Карбамазепин к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу препарата Карбамазепин повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов. Начальная доза карбамазепина для взрослых составляет по 100-200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта, обычно он достигается при дозе по 400 мг 2-3 раза в сутки. Некоторым пациентам может потребоваться увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг. Невралгия тройничного нерва Начальная доза для взрослых составляет 200-400 мг в сутки. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Затем дозу постепенно понижают до минимальной поддерживающей. Максимальная рекомендованная доза для взрослых составляет 1200 мг/сут. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом до возникновения следующего болевого приступа. Рекомендуемая начальная доза для пожилых пациентов составляет 100 мг 2 раза в сутки затем дозу медленно повышают до разрешения болевого синдрома что обычно достигается при дозе по 200 мг 3-4 раза в сутки. Далее следует постепенно снижать дозу до минимальной поддерживающей. При невралгии тройничного нерва у данной категории пациентов максимальная рекомендованная доза составляет 1200 мг/сут. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом до возникновения следующего болевого приступа. Синдром алкогольной абстиненции Средняя доза составляет по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней доза может быть повышена (например до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинают с применения препарата в комбинации с препаратами оказывающими седативное и снотворное действия (например с клометиазолом хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом может быть продолжено в виде монотерапии. Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза Средняя доза для взрослых составляет по 200 мг 2-3 раза в сутки. Болевой синдром при диабетической нейропатии Средняя доза составляет по 200 мг 2-4 раза в сутки. Острые маниакальные состояния и поддерживающее лечение аффективных (биполярных) расстройств Суточная доза составляет 400-1600 мг. Средняя суточная доза - 400-600 мг (в 2-3 приема). При остром маниакальном состоянии дозу следует повышать довольно быстро. При поддерживающей терапии биполярных расстройств в целях обеспечения оптимальной переносимости каждое следующее повышение дозы должно быть небольшим суточная доза увеличивается постепенно. Прекращение приема препарата Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептические приступы поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев и

более. Если необходимо отменить препарат у пациента с эпилепсией переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата. Применение у детей Основное показание для применения препарата Карбамазепин у детей - эпилепсия. Данную лекарственную форму препарата следует применять для лечения тех же что и у взрослых форм эпилепсии у детей старше 4 лет. Лечение может быть начато с дозы 100 мг/сут, дозу повышают постепенно не более чем на 100 мг в неделю. Поддерживающие дозы: для детей устанавливают из расчета 10-20 мг/кг массы тела в сутки (в несколько приемов). Возраст ребенка - Суточная доза 4-5 лет - 200-400 мг в сутки 6-10 лет - 400-600 мг в сутки 11-15 лет - 600-1000 мг в сутки > 15 лет - 800-1200 мг (как для взрослых) Максимальные дозы: для детей в возрасте 15 лет - 1200 мг/сут. Так как в отношении применения препарата по другим показаниям у детей достаточного количества достоверной информации нет режим дозирования препарата рекомендовано подбирать в соответствии с возрастом и весом ребенка не превышая указанные в таблице дозировки.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (например трициклическим антидепрессантам) или к любому другому компоненту препарата, - атриовентрикулярная блокада, - наличие в анамнезе эпизодов угнетения костномозгового кроветворения, - печеночные порфирии (например острая перемежающаяся порфирия поздняя кожная порфирия вариантная порфирия), - применение в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (структурное сходство с трициклическими антидепрессантами), - детский возраст до 4 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Карбамазепин быстро проникает через гематоплацентарный барьер и обнаруживается в высоких концентрациях в тканях плода особенно в печени и почках. Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития в том числе врожденных пороков. В настоящее время окончательные данные о наличии причинно-следственной связи указанных нарушений с применением карбамазепина у матерей в качестве монотерапии отсутствуют. Имеются сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития включая незаращение дужек позвонков (spina bifida) и других врожденных аномалий: дефектов развития черепно-лицевых структур сердечно-сосудистой и других систем органов гипоспадия. По данным Североамериканского регистра беременных частота грубых пороков развития относящихся к структурным аномалиям

требующим хирургической медикаментозной или косметической коррекции диагностированных в течение 12 недель после рождения составляла 30% среди беременных принимавших в первом триместре карбамазепин в качестве монотерапии и 11% среди беременных не принимавших каких-либо противоэпилептических препаратов. Лечение препаратом Карбамазепин беременных женщин с эпилепсией должно осуществляться с особой осторожностью. При необходимости применения препарата у беременных а также в том случае если беременность диагностирована во время применения препарата или пациентка планирует беременность следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы и возможного риска особенно в первом триместре беременности. При достаточной клинической эффективности женщинам детородного периода карбамазепин следует применять в качестве монотерапии так как частота развития врожденных аномалий плода при применении комбинированной противоэпилептической терапии выше чем при применении препаратов в качестве монотерапии. В зависимости от препаратов входящих в состав комбинированной терапии риск развития врожденных пороков может повышаться особенно при добавлении к терапии вальпроата. Следует применять карбамазепин в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации действующего вещества в плазме крови. В случае наличия эффективного противосудорожного контроля у беременной следует поддерживать минимальную концентрацию карбамазепина в плазме крови (терапевтический диапазон 4-12 мкг/мл) поскольку существуют сообщения о возможности дозозависимости риска развития врожденных пороков (например частота развития пороков развития при применении дозы менее 400 мг в сутки была ниже чем при применении более высоких доз). Пациентки должны быть информированы о возможности увеличения риска возникновения пороков развития и о необходимости в связи с этим проведения антенатальной диагностики. Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и на плод. Известно что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Сообщалось о том что противоэпилептические средства усиливают этот дефицит. Это может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей рождающихся у женщин принимающих противоэпилептические средства в связи с чем до и во время беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты. С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности а также новорожденным рекомендуется применять витамин К1. Описано несколько случаев эпилептических приступов и/или угнетения дыхания у новорожденных матери которых принимали препарат одновременно с другими противосудорожными средствами. Кроме того сообщалось также о нескольких случаях рвоты диареи и/или

гипотрофии у новорожденных матери которых получали карбамазепин. Возможно эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома "отмены". Карбамазепин проникает в грудное молоко где его концентрация составляет 25-60% от концентрации в плазме крови. В связи с вышесказанным при необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы естественного вскармливания к возможному риску развития побочных эффектов препарата. Необходимо проводить наблюдение за детьми получающими грудное молоко с целью как можно более ранней диагностики побочных эффектов (например выраженной сонливости аллергических кожных реакций). У детей которые получали карбамазепин антенатально или с грудным молоком описаны случаи холестатического гепатита в связи с чем следует проводить наблюдение за такими детьми с целью диагностики побочных эффектов со стороны гепатобилиарной системы. Пациентки детородного возраста должны быть предупреждены о снижении эффективности пероральных контрацептивов при одновременном применении с карбамазепином.

Побочные действия

Определенные виды нежелательных реакций например со стороны центральной нервной системы (головокружение головная боль атаксия сонливость чувство усталости диплопия) со стороны пищеварительной системы (тошнота рвота) а также аллергические кожные реакции встречаются очень часто или часто особенно в начале лечения препаратом или при применении чрезмерно высокой первоначальной дозы препарата или при лечении больных пожилого возраста. Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней как спонтанно так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны центральной нервной системы может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентрации действующего вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать концентрацию действующего вещества в плазме крови. При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: очень часто - ⩾ 10 часто - ⩾ 1/100 - < 1/10 нечасто - ⩾ 1/1000 - < 1/100 редко - ⩾ 1/10000 - < 1/1000 очень редко - < 1/10000 в том числе и отдельные сообщения. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения, часто - тромбоцитопения эозинофилия, редко - лейкоцитоз лимфаденопатия дефицит фолиевой кислоты, очень редко - агранулоцитоз апластическая анемия панцитопения анемия истинная эритроцитарная аплазия мегалобластная анемия вариантная порфирия поздняя кожная порфирия острая перемежающаяся порфирия ретикулоцитоз и возможно гемолитическая анемия. Во время приема препарата может развиться агранулоцитоз

и апластическая анемия. Однако в связи с тем что эти состояния возникают очень редко трудно дать количественную оценку риска их возникновения. Известно что суммарный риск развития агранулоцитоза в общей популяции не получавшей лечения составляет 47 случаев на 1 млн. населения в год а апластической анемии - 20 случая на 1 млн. населения в год. Нарушения со стороны иммунной системы: редко - полиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой кожными высыпаниями васкулитом лимфаденопатией признаками напоминающими лимфому артралгией лейкопенией эозинофилией гепатоспленомегалией и измененными показателями (функции печени и деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например легкие почки поджелудочная железа миокард толстая кишка), очень редко - асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией анафилактическая реакция ангионевротический отек. При возникновении указанных выше реакций повышенной чувствительности применение препарата должно быть прекращено. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто - отеки задержка жидкости увеличение массы тела гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта сходного с действием антидиуретического гормона что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемии разведения) сопровождающейся летаргией рвотой головной болью дезориентацией и неврологическими нарушениями, очень редко - повышение концентрации пролактина крови сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как галакторея гинекомастия, изменения показателей функции щитовидной железы - снижение концентрации L-тироксина крови (свободный тироксин тироксин трийодтиронин) и повышение концентрации тиреотропного гормона крови что обычно не сопровождается клиническими проявлениями, нарушения метаболизма костной ткани (снижение содержания кальция и 25-гидроксихолекальциферола в крови) что приводит к остеомаляции/остеопорозу, повышение концентрации холестерина включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицеридов в крови. Нарушения со стороны психики: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые) депрессия анорексия беспокойство агрессия ажитация дезориентация, очень редко - активация психоза. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение атаксия сонливость чувство усталости, часто - головная боль диплопия нарушения аккомодации зрения (например затуманивание зрения), нечасто - аномальные непроизвольные движения (например тремор "порхающий" тремор /asterixis/ мышечная дистония тики) нистагм, редко - орофациальная дискинезия глазодвигательные нарушения нарушения речи (например дизартрия) хореоатетоз периферическая нейропатия парестезии парез, очень редко - вкусовые нарушения злокачественный нейролептический синдром. Нарушения со стороны органа зрения: очень редко - помутнение хрусталика конъюнктивит

повышение внутриглазного давления. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень редко - расстройства слуха в т.ч. шум в ушах гиперакузия гипоакузия изменения восприятия высоты звука. Нарушения со стороны сердца: редко - нарушения внутрисердечной проводимости, очень редко - брадикардия аритмии AV блокада с обмороками хроническая сердечная недостаточность обострение ишемической болезни. Нарушения со стороны сосудов: редко - повышение или снижение артериального давления, очень редко - коллапс тромбофлебит тромбоэмболии (например тромбоэмболия легочной артерии). Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения: очень редко - реакции гиперчувствительности характеризующиеся лихорадкой одышкой пневмонитом или пневмонией. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота рвота, часто - сухость во рту, нечасто - диарея запор, редко - боли в животе, очень редко - глоссит стоматит панкреатит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение активности гамма-глутаминтрансферазы в крови (вследствие индукции этого фермента в печени) что обычно не имеет клинического значения, часто - повышение активности щелочной фосфатазы крови, нечасто - повышение активности трансаминаз в крови, редко - гепатит холестатического паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа желтуха, очень редко) - гранулематозный гепатит печеночная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - аллергический дерматит крапивница которая может быть значительно выраженном, нечасто - эксфолиативный дерматит эритродермия, редко - системная красная волчанка зуд, очень редко - синдром Стивенса-Джонсона токсический эпидермальный некролиз реакции фотосенсибилизации мультиформная и узловатая эритема нарушения пигментации кожи пурпура акне потливость выпадение волос. Сообщалось о редких случаях гирсутизма однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом препарата остается неясной. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - мышечная слабость, очень редко - артралгии мышечные боли или судороги. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - интерстициальный нефрит почечная недостаточность нарушение функции почек (например альбуминурия гематурия олигурия повышение мочевины/азотемия) учащенное мочеиспускание задержка мочи расстройства половой функции/импотенция нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности). Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень редко - гипогаммаглобулинемия. Нежелательные явления по данным постмаркетинговых наблюдений (частота неизвестна): Инфекционные и паразитарные заболевания: реактивация вируса простого герпеса 6 типа. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

недостаточность костного мозга. Нарушения со стороны нервной системы: седация нарушение памяти. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит. Нарушения со стороны иммунной системы: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзентематозный пустулез лихеноидный кератоз онихомадезис. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: переломы. Лабораторные и инструментальные данные: снижение плотности костной ткани.

Передозировка

Передозировка проявляется обычно симптомами со стороны центральной нервной системы сердечно-сосудистой и дыхательной систем а также явлениями указанными в разделе "Побочное действие". При передозировке возможны следующие симптомы и жалобы: Центральная нервная система (ЦНС): угнетение функций ЦНС, нарушение сознания дезориентация сонливость ажитация галлюцинации кома, затуманивание зрения невнятная речь дизартрия нистагм атаксия дискинезия гиперрефлексия (вначале) гипорефлексия (позже), судороги психомоторные расстройства миоклонус гипотермия мидриаз. Дыхательная система: угнетение дыхания отек легких. Сердечно-сосудистая система: тахикардия повышение или снижение артериального давления нарушения проводимости с расширением комплекса QRS, остановка сердца и обмороки вызванные остановкой сердца. Пищеварительная система: рвота задержка эвакуации пищи из желудка снижение моторики толстой кишки. Мочевыделительная система: задержка мочи олигурия или анурия, задержка жидкости, водная интоксикация (гипонатриемия разведения) обусловленная эффектом карбамазепина сходным с действием антидиуретического гормона. Скелетно-мышечная система: существуют сообщения о рабдомиолизе связанном с применением карбамазепина. Изменения со стороны лабораторных показателей: гипонатриемия возможен метаболический ацидоз возможна гипергликемия повышение активности мышечной фракции креатинфосфокиназы. Лечение Специфический антидот отсутствует. Первоначально лечение должно основываться на клиническом состоянии пациента, показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки. Осуществляется эвакуация содержимого желудка промывание желудка применение активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии мониторирование функций сердца тщательная коррекция нарушений водно-электролитного баланса. Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке карбамазепином. Возможно повторное усиление симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после ее начала что обусловлено замедленным всасыванием карбамазепина.

Взаимодействие с другими препаратами

Карбамазепин не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Перед применением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены как минимум за 2 недели или если позволяет клиническая ситуация

даже за больший срок. Цитохром Р450 3А4 (CYP 3A4) является основным изоферментом обеспечивающим образование карбамазепиина-1011-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с препаратом ингибиторов изофермента CYP 3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме что в свою очередь может вызвать побочные реакции. Одновременное применение индукторов изофермента CYP 3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и таким образом к возможному снижению его концентрации в плазме и следовательно к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта препарата. Отмена одновременно принимаемых индукторов изофермента CYP 3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и как следствие приводить к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови. Карбамазепин является мощным индуктором изофермента CYP 3A4 и других ферментных печеночных систем первой и второй фазы метаболизма лекарственных средств и при одновременном применении с препаратами метаболизирующимися изоферментом CYP 3A4 может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме. Поскольку превращение карбамазепин-1011-эпоксида в карбамазепин-1011-трансдиол происходит при помощи микросомальной эпоксидгидролазы применение карбамазепина одновременно с ингибиторами микросомальной эпоксидгидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации карбамазепин-1011-эпоксида. Препараты которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови: анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты: декстропропоксифен ибупрофен, противоопухолевые средства (андроген): даназол, антибиотики: макролидные (например эритромицин тролеандомицин джозамицин кларитромицин) ципрофлоксацин, антидепрессанты: возможно дезипрамин флуоксетин флувоксамин нефазодон пароксетин тразодон вилоксазин, противоэпилептические средства: стирипентол вигабатрин, противогрибковые средства: производные азола (например итраконазол кетоконазол флуконазол вориконазол). Альтернативные антиконвульсанты могут быть рекомендованы пациентам получающим вориконазол или итраконазол, блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов: лоратадин терфенадин, антипсихотические средства (нейролептики): оланзапин, противотуберкулезные средства: изониазид, противовирусные средства: ингибиторы протеазы ВИЧ (например ритонавир), противоглаукомные средства (ингибиторы карбоангидразы): ацетазоламид, гипотензивные препараты (блокаторы "медленных" кальциевых каналов): верапамил дилтиазем, противоязвенные средства (ингибиторы протонной помпы блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов): омепразол возможно циметидин, миорелаксанты: оксибутинин дантролен, антиагрегантные средства: тиклопидин, другие лекарственные средства и продукты питания: грейпфрутовый сок никотинамид (только в высоких дозах). Поскольку повышение

концентрации карбамазепина в плазме крови может привести к возникновению побочных реакций (например к головокружению сонливости атаксии диплопии) в этих ситуациях следует корригировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина в плазме крови. Препараты которые могут повысить концентрацию карбамазепина-1011-эпоксида в плазме крови: локсапин кветиапин примидон прогабид вальпроевая кислота валноктамид и вальпромид. Поскольку повышение концентрации карбамазепина-1011-эпоксида в плазме крови может привести к возникновению побочных реакций (например к головокружению сонливости атаксии диплопии) в этих ситуациях следует корригировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина-1011-эпоксида в плазме крови. Препараты которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме крови: противоэпилептические средства: фелбамат мезуксимид окскарбазепин фенобарбитал фенсуксимид фенитоин (во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина) и фосфенитоин примидон и хотя данные частично противоречивы возможно также клоназепам, противоопухолевые средства: цисплатин или доксорубицин, противотуберкулезные средства: рифампицин, бронходилатирующие средства: теофиллин аминофиллин, средства для лечения угревой сыпи (ретиноиды): изотретиноин, другие лекарственные средства и продукты питания: растительные препараты содержащие зверобой продырявленный. При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы карбамазепина. Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов применяемых в качестве сопутствующей терапии При одновременном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов. При одновременном применении с карбамазепином может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные препараты: бупренорфин метадон парацетамол (длительное применение карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) может привести к развитию гепатотоксических эффектов) феназон трамадол, антибиотики группы тетрациклина: доксициклин рифабутин, непрямые антикоагулянты: варфарин фенпрокумон дикумарол и аценокумарол, антидепрессанты: бупропион циталопрам миансерин нефазодон сертралин тразодон трициклические антидепрессанты (имипрамин амитриптилин нортриптилин кломипрамин), противорвотные средства: апрепитант, противоэпилептические средства: клобазам клоназепам этосуксимид фелбамат ламотриджин окскарбазепин примидон тиагабин топирамат вальпроевая кислота зонизамид. Во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная

концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина. Имеются сообщения о том что на фоне приема карбамазепина концентрация мефенитоина в плазме крови может повышаться (в редких случаях), противогрибковые средства: итраконазол вориконазол. Альтернативные антиконвульсанты могут быть рекомендованы пациентам получающим вориконазол или итраконазол, антигельминтные средства: празиквантел албендазол, противоопухолевые средства: иматиниб циклофосфамид лапатиниб темсиролимус, антипсихотические средства (нейролептики): клозапин галоперидол бромперидол оланзапин кветиапин рисперидон зипрасидон арипипразол палиперидон, противовирусные средства: ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир ритонавир саквинавир), анксиолитические средства: алпразолам мидазолам, бронходилатирующие средства: теофиллин, контрацептивные средства: гормональные контрацептивы (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: блокаторы "медленных" кальциевых каналов группы дигидропиридинов (фелодипин) симвастатин аторвастатин ловастатин церивастатин ивабрадин, сердечные гликозиды (дигоксин), глюкокортикостероиды: преднизолон дексаметазон, средства для лечения эректильной дисфункции: тадалафил, иммунодепрессивные средства: циклоспорин эверолимус такролимус сиролимус, средства для лечения заболеваний щитовидной железы: левотироксин, другие лекарственные средства и продукты питания: препараты содержащие эстрогены и/или прогестерон. Комбинации которые следует принимать во внимание При одновременном применении карбамазепина с леветирацетамом в отдельных случаях отмечалось усиление токсического действия карбамазепина. Известны сообщения об усилении гепатотоксичности вызванной изониазидом в тех случаях когда он применялся одновременно с карбамазепином. Комбинированное применение карбамазепина и лития или метоклопрамида а также карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации - даже при терапевтических концентрациях активных веществ в плазме крови). Одновременное применение карбамазепина с некоторыми диуретическими средствами (гидрохлоротиазидом фуросемидом) может приводить к гипонатриемии сопровождающейся клиническими проявлениями. Карбамазепин может проявлять антагонизм действию недеполяризующих миорелаксантов (например панкурония бромид). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов, следует осуществлять внимательное наблюдение за пациентами так как возможно более быстрое чем ожидалось прекращение действия миорелаксантов. Сообщалось о возникновении у женщин кровотечении в период между менструациями в случаях когда одновременно применялись гормональные

контрацептивы. Препарат может снижать эффект гормональных контрацептивов вследствие индукции микросомальных ферментов. Карбамазепин так же как и другие психотропные средства может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя. Взаимодействие с серологическими реакциями Карбамазепин может привести к ложноположительному результату определения концентрации перфеназина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Карбамазепин и 1011-эпоксид карбамазепина могут привести к ложноположительному результату определения концентрации трициклического антидепрессанта методом поляризационного флюоресцентного иммуноанализа.

Особые указания

Препарат следует принимать только при врачебном контроле. Пациенты со смешанными формами эпилептических приступов включающими абсанс и миоклонические приступы Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. У пациентов со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов препарат Карбамазепин следует отменить. Снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови включая подсчет числа тромбоцитов и возможно ретикулоцитов а также определять концентрацию железа в сыворотке крови. Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности свойственных вероятным гематологическим нарушениям а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций как лихорадка боли в горле сыпь язвы в полости рта беспричинное возникновение кровоизлияний геморрагий в виде петехий или пурпуры. В тех случаях когда во время лечения отмечено низкое содержание лейкоцитов или тромбоцитов (или тенденция к их снижению) следует внимательно наблюдать за состоянием пациента и показателями развернутого клинического анализа крови. Если выявлены признаки значительного угнетения костного мозга препарат Карбамазепин должен быть отменен. Дерматологические реакции При применении препарата Карбамазепин очень редко отмечались реакции включая

синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Препарат Карбамазепин следует немедленно отменить и произвести подбор альтернативной терапии в том случае если отмечаются признаки и симптомы предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций - например синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. При развитии тяжелых (в ряде случаев угрожающих жизни пациента) кожных реакций пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом. Данные реакции развивались приблизительно в 1-6 случаях на 10000 впервые принимающих препарат в странах с преимущественно европеоидным населением. Данные ретроспективного анализа пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона синдром Лайела лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) у носителей аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина. Частота аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может отличаться у различных этнических групп: около 2-5% у населения Европы около 10% у японцев. Частота аллеля составляет менее 5% в населении Австралии Азии Африки и Северной Америке исключения составляют от 5% до 12%. Частота более 15% установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия) коренных жителях Северной Америки (племена Навахо и Сиокс в Мексике - Санора Сери) Южной Индии (Тамил Наду) и 10-15% среди других коренных жителей данных регионов. При применении карбамазепина возможных носителей аллеля HLA-A*3101 (например пациентам японской национальности европеоидам коренным жителям Америки латиноамериканцам народам юга Индии и арабам) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае если польза от терапии превышает возможный риск. Пациентам уже получающим терапию препаратом Карбамазепин не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-A*3101). По данным ретроспективного анализа применения препарата у пациентов китайской и тайской национальностей имеется корреляция между частотой развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайела и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Частота встречаемости данного аллеля пациентов китайской национальности составляет 2-12% у тайской - около 8%. При применении карбамазепина у пациентов в странах Азиатского региона (Тайвань Малайзия Филиппины) где отмечается высокое распространение аллеля HLA-B* 1502

было выявлено повышение частоты развития (от градации "очень редко" до "редко") синдрома Стивенса-Джонсона. Частота распространения аллеля HLA-B* 1502 составляет: на Филиппинах и среди некоторых групп населения Малайзии - более 15%. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 в Корее и Индии составляет 2% и 6% соответственно. Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной негроидной рас у латиноамериканцев индейцев и японцев незначительна (< 1%). Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения которые несут аллель. Это означает что процент пациентов несущих копию аллели по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в два раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом процент пациентов которые могут оказаться под угрозой почти в два раза чаще частоты аллелей. При применении карбамазепина у возможных носителей аллеля HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае если польза от терапии превышает возможный риск. Не рекомендуется проведение генотипирования у представителей национальностей в популяции которых частота встречаемости указанного аллеля низка. Пациентам уже получающим терапию препаратом Карбамазепин не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата зависимости от наличия HLA-B*1502. Показано что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-B*1502 и отсутствие применения карбамазепина у таких пациентов снижает случаи карбамазепин-индуцированных синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля за состоянием пациента и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие тяжелых поражений кожи возможно у пациентов отрицательных по данным аллелям. Также во многих случаях у пациентов положительных по аллелям HLA-B*1502 или HLA-A*3101 при применении препарата Карбамазепин не отмечалось развития тяжелых кожных синдромов. Влияние других факторов таких как доза противосудорожных лекарственных средств комплаентность пациентов одновременная терапия другими препаратами сопутствующие заболевания или уровень контроля за дерматологическими реакциями на частоту развития и распространенность тяжелых кожных реакций не установлено. Слабо выраженные кожные реакции например изолированная макулезная или макулопапулезная экзантема в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми обычно проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. Тем не менее поскольку дифференциальная диагностика между ранними проявлениями тяжелых кожных реакций и слабо выраженными преходящими кожными высыпаниями может быть затруднена при развитии любых кожных реакций пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью

своевременного прекращения терапии препаратом в случае ухудшения состояния пациента). Существует взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-A*3101 и развитием менее тяжелых кожных реакций (таких как синдром гиперчувствительности к антиконвульсантам или нетяжелая макулопапулезная экзантема) для аллеля HLA-B*1502 такая взаимосвязь не установлена. Реакции гиперчувствительности При развитии гиперчувствительности к препарату Карбамазепин у пациентов могут наблюдаться различные реакции включая лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями отсроченные полиорганные проявления гиперчувствительности с развитием лихорадки сыпи васкулита лимфаденопатии псевдолимфомы артралгии лейкопении эозинофилии гепатоспленомегалии изменений показателей функции печени и синдром деструкции желчных протоков с уменьшением их числа которые могут возникнуть в любых комбинациях. Также возможно поражение других внутренних органов (в т.ч. легких почек поджелудочной железы миокарда толстой кишки). В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности к препарату Карбамазепин препарат следует немедленно отменить. Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25-30% случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин. Перекрестная реакция повышенной чувствительности встречается также между карбамазепином и фенитоином. Гипонатриемия Развитие гипонатриемии ассоциировано с применением карбамазепина. У пациентов с уже существующими поражениями почек связанными с низким содержанием натрия в сыворотке крови или пациентов получающих одновременно лекарственные средства снижающие содержание натрия (например диуретики лекарственные средства влияющие на секрецию антидиуретического гормона) должно определяться сывороточное содержание натрия до начала терапии карбамазепином. После этого содержание натрия следует определять примерно через две недели а затем ежемесячно в течение первых трех месяцев терапии или в соответствии с клинической необходимостью. Данные факторы риска особенно часто встречаются у пожилых пациентов. Если гипонатриемия наблюдается ограничение воды является важным критерием для определения состояния наличия клинических показаний. Гипотиреоз Карбамазепин может снижать сывороточные концентрации гормонов щитовидной железы путем индукции ферментов что требует увеличения дозы препаратов применяемых для заместительной терапии у пациентов с гипотиреозом. У данной категории пациентов необходим мониторинг функции щитовидной железы для подбора дозы препаратов заместительной терапии. Нарушения функции печени Перед применением препарата Карбамазепин и в процессе лечения необходимо проводить исследование функции печени особенно у пациентов в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях печени а также у пациентов пожилого возраста. В случае усиления уже имевшихся нарушений функции

печени или при появлении активного заболевания печени препарат Карбамазепин следует немедленно отменить. Нарушения функции почек Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и определение концентрации мочевины в крови. М-холиноблокирующая активность Препарат обладает слабой м-холиноблокирующей активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи необходим постоянный контроль этого показателя. Психические нарушения Поскольку на фоне применения препарата возможно обострение латентных психических расстройств следует обеспечить наблюдение за пожилыми пациентами с целью выявления такой симптоматики как спутанность сознания и психомоторное возбуждение. Суицидальное поведение или намерения У пациентов получавших противосудорожные препараты по ряду показаний отмечались случаи суицидального поведения или намерений. Результаты метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития суицидального поведения у пациентов получавших противосудорожные препараты. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов не установлен. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за симптомами суицидального поведения и намерений и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидального поведения или намерений. Эндокринологические нарушения Препарат может снизить эффективность лекарственных средств содержащих эстрогены и/или прогестерон поэтому женщинам детородного возраста в период лечения препаратом следует применять альтернативные методы предохранения от беременности. К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза. Определение концентрации карбамазепина в плазме крови Хотя взаимосвязь между дозой препарата концентрацией карбамазепина в плазме крови его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна тем не менее регулярное определение концентрации карбамазепина может быть целесообразным в следующих ситуациях: при резком повышении частоты приступов для того чтобы проверить принимает ли пациент препарат должным образом, во время беременности, при лечении детей или подростков, при подозрении на нарушения всасывания карбамазепина, при подозрении на развитие токсических реакций в случае если пациент принимает несколько лекарственных средств. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Способность пациента принимающего препарат Карбамазепин к быстрой реакции особенно в начале терапии или в период подбора дозы может быть нарушена вследствие как самого заболевания (например судорог) так и вследствие побочных явлений таких как головокружение сонливость

атаксия диплопия нарушение аккомодации и нарушение зрения. Пациенты должны быть предупреждены о возможных опасностях при управлении автотранспортом и работе с механизмами.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в местах недоступных для детей.