**ИНСТРУКЦИЯ**
по медицинскому применению препарата
**АПО-КАРБАМАЗЕПИН**

**Регистрационный номер**
**Торговое название:** АПО-КАРБАМАЗЕПИН
**Международное непатентованное название:** карбамазепин
**Лекарственная форма:** таблетки
**Состав:** одна таблетка содержит в качестве активного вещества 200 мг карбамазепина; вспомогательные вещества – целлюлоза микрокристаллическая, кроскармелоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.
**Описание:** круглые, плоские, скошенные к краю таблетки белого цвета с гравировкой APO/200 с одной стороны и крестообразной делительной риской с оборотной.
**Фармакотерапевтическая группа:** противоэпилептическое средство,
**Код АТХ:** [N03AF01].

**Фармакологические свойства:**
***Фармакодинамика:***
Противоэпилептическое средство, производное дибензазепина, оказывающее нормотимическое, антиманиакальное и анальгетическое действие. Активирует центральную тормозную ГАМК-ергическую систему. Блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы мембран нервных клеток, что приводит к функциональной стабилизации нейронов, уменьшает активность возбуждающих нейромедиаторных кислот (глутамата, аспартата), взаимодействует с центральными аденозиновыми рецепторами (подавление активации аденилатциклазы). Повышает судорожный порог, корректирует эпилептические изменения личности. При несахарном диабете снижает диурез и чувство жажды (за счет антидиуретического эффекта).
***Фармакокинетика:***
Абсорбция - медленная, но достаточно полная (приём пищи не влияет на скорость и степень всасывания). После однократного приема максимальная концентрация ($C_{max}$) достигается через 12 часов. Равновесные концентрации препарата в плазме достигаются через 1-2 недели Концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют около 30 % от концентрации карбамазепина. Связь с белками плазмы у детей – 55 – 59 %, у взрослых – 70 – 80%. В спинномозговой жидкости (далее СМЖ) и слюне создаются концентрации пропорционально количеству несвязанного с белками активного вещества (20 – 30 %). Проникает через плацентарный барьер. Концентрация в грудном молоке составляет 25 – 60 % от таковой в плазме. Метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути с образованием главных метаболитов: активного – карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного коньюгата с глюкуроновой кислотой. Образуется также и малоактивный метаболит 9-гидрокси-метил-10 карбамоилакридан. Может индуцировать собственный метаболизм. Концентрация карбамазепина-10,11-эпоксида составляет 30 % от концентрации карбамазепина. Период полувыведения (T1/2)



разового приема 25-65 ч. (в среднем около 36 ч.), после повторного приема - 12-24 ч. У пациентов, получающих дополнительно другие противосудорожные препараты T1/2 в среднем 9-10 ч. Выводится в виде неактивных метаболитов с мочой (70 %) и калом (30 %). Нет данных о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста. Данных по фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока недостаточно.

**Показания:**

- Эпилепсия

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

- В комплексной терапии острых маниакальных состояний, поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или ослабления клинических проявлений обострения.
- Комплексная терапия синдрома алкогольной абстиненции.
- Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная). Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.
- Болевой синдромом при диабетической нейропатии.
- Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза.

**Противопоказания:**

Гиперчувствительность к карбамазепину и сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (трициклические антидепрессанты) или к любому другому компоненту препарата; острая перемежающаяся порфирия (в т.ч. в анамнезе); одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (далее ингибиторы МАО) и в течение 2-х недель после их отмены; нарушение костно-мозгового кроветворения; атрио-вентрикулярная блокада; беременность и период лактации.

С осторожностью – гипонатриемия разведения, пожилой возраст, прием алкоголя, угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема медикаментов (в анамнезе); гиперплазия предстательной железы, повышение внутриглазного давления, выраженная сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.

**Способ применения и дозы:**

Внутрь, вне зависимости от приёма пищи с небольшим количеством жидкости.

*При эпилепсии:* по возможности, карбамазепин следует назначать в виде монотерапии. Лечение начинают с небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Присоединение карбамазепина к уже проводящейся противоэпилептической терапии следует проводить постепенно.

Для взрослых начальная доза 100-200 мг 1-2 раза в день. Затем дозу медленно повышают до 400 мг 2-3 раза в день. Максимальная суточная доза 1600-2000 мг.

Для детей от 3 до 5 лет – 200-400 мг (за 1-2 приёма), от 6 до 10 лет – 400-600 мг (за 2-3 приёма), для 11-15 лет – 600- 1000 мг (за 2-3 приёма).

*При невралгии тройничного нерва или языкоглоточного нервов:* 100-200 мг 2 раза в день, затем дозу постепенно повышают не более чем на 200 мг в сутки вплоть до прекращения болей (в среднем, до 600 - 800 мг), затем уменьшают до минимальной эффективной дозы. Эффект наступает обычно через 1 – 3 дня после начала лечения. Назначают препарат длительно; при преждевременной отмене препарата боли могут возобновиться. При лечении больных пожилого возраста начальная доза 100 мг 2 раза в день.

CANADA

*Алкогольный абстинентный синдром:* средняя доза - 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях, в первые дни дозу можно повысить до 400 мг 3 раза в день. В начале лечения при тяжелых явлениях абстиненции назначается в сочетании с дезинтоксикационной терапией и седативно-снотворными препаратами.

*Несахарный диабет:* средняя доза для взрослых - 200 мг 2 – 3 раза в день. Диабетическая нейропатия, сопровождающаяся болями: 200 мг 2 – 4 раза в день

*Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия аффективных расстройств:* Суточная доза варьирует от 400 до 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.

Переход на лечение карбамазепином должен быть постепенным, с уменьшением дозы предыдущего препарата. Прекращать лечение надо постепенно. Длительность лечения устанавливается врачом.

**Побочное действие:**

*Со стороны центральной нервной системы:* головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость, головная боль, парез аккомодации, тремор, тики, нистагм, орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, дизартрия, хореоатетоидные расстройства, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость и парез.

*Со стороны психической сферы:* галлюцинации, депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, возбуждение, дезориентация, активация психоза.

*Аллергические реакции*: крапивница, эксфолиативный дерматит, эритродермия, волчаночноподобный синдром, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узловатая эритема. Возможны мультиорганные реакции гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться и другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка). Очень редко – асептический менингит с миоклонусом, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности со стороны легких, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

*Со стороны органов кроветворения:* лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия; агранулоцитоз, апластическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластическая анемия, острая перемежающаяся порфирия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

*Со стороны пищеварительной системы (далее ЖКТ):* тошнота, рвота, сухость во рту, диарея или запор, боль в животе, глоссит, стоматит, панкреатит. *Со стороны печени:* повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (обычно не имеет клинического значения), повышение активности щелочной фосфатазы и «печеночных» трансаминаз, гепатит (гранулематозный, холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа); печеночная недостаточность.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы (далее ССС):* нарушения внутрисердечной проводимости; снижение или повышение артериального давления; брадикардия, аритмии, атрио-вентрикулярная блокада с обмороками, коллапс, усугубление или развитие застойной сердечной недостаточности, обострение ишемической болезни сердца (в т.ч. появление или учащение приступов стенокардии), тромбофлебит, тромбоэмболический синдром.

CANADA

*Со стороны эндокринной системы и обмена веществ:* отеки, увеличение массы тела, гипонатриемия, повышение уровня пролактина (может сопровождаться галактореей и гинекомастией); снижение уровня L-тироксина (свободного Т4, Т3) и повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (обычно не сопровождается клиническими проявлениями), нарушения кальциево-фосфорного обмена в костной ткани (снижение концентрации $Ca^{2+}$ и 25-ОН-холекальциферола в плазме крови); остеомаляция; гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.
*Со стороны мочеполовой системы:* интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/импотенция.
*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгия, миалгия или судороги.
*Со стороны органов чувств:* нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, коньюнктивит; гипер- или гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.
*Прочие:* нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, алопеция.

**Передозировка:**
Симптомы: угнетение дыхания, гиперрефлексия сменяющаяся на гипорефлексию, гипотермия, угнетение моторики ЖКТ, усиление выраженности побочных эффектов.
Лечение: специфический антидот отсутствует. Промывание желудка, назначение активированного угля (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2-3 сутки и повторному появлению симптомов интоксикации), симптоматическая терапия. Неэффективны форсированный диурез, гемодиализ и перитонеальный диализ (диализ показан при сочетании тяжелого отравления и почечной недостаточности). У детей может возникнуть потребность в обменном переливании крови. Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:**
Карбамазепин усиливает активность микросомальных ферментов печени и может снижать эффективность препаратов, метаболизирующихся в печени. Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами CYP 3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме крови. Совместное применение с индукторами CYP 3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и снижению его концентрации в плазме крови, напротив, их отмена может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и приводить к повышению его концентрации.
Повышают концентрацию карбамазепина в плазме: верапамил, дилтиазем, фелодипин, декстропропоксифен, вилоксазин, флуоксетин, флувоксамин, циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, тролеандомицин); азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, изониазид, пропоксифен, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ. Фелбамат снижает концентрацию карбамазепина в плазме и повышает концентрацию карбамазепин-10,11-эпоксида, при этом возможно одновременное снижение концентрации в сыворотке фелбамата. Концентрацию карбамазепина снижают фенобарбитал, фенитоин, примидон, метсуксимид, фенсуксимид, теофиллин, рифампицин, цисплатин, доксирубицин, возможно: клоназепам, вальпромид, вальпроевая кислота, окскарбазепин и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). Имеются сообщения о возможности вытеснения вальпроевой кислотой и примидона карбамазепина из связи с белками плазмы и повышении концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида). Изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида (необходим мониторинг концентрации карбамазепина в плазме). Карбамазепин может снизить концентрацию в

плазме (уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты) и потребовать коррекции доз следующих препаратов: клобазама, клоназепама, этосуксимида, примидона, вальпроевой кислоты, алпразолама, глюкокортикостероиды (преднизолона, дексаметазона), циклоспорина, доксициклина, галоперидола, метадона, пероральных препаратов, содержащих эстрогены и/или прогестерон (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теофиллина, пероральных антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона, дикумарола), ламотриджина, топирамата, трициклических антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, кломипрамина), клозапина, фелбамата, тиагабина, окскарбазепина, ингибиторов протеаз, применяемых при терапии ВИЧ-инфекции (индинавира, ритонавира, саквиновира), блокаторов кальциевых каналов (группа дигидропиридонов, например, фелодипин), итраконазола, левотироксина, мидазолама, олазапина, празиквантела, рисперидона, трамадола, ципразидона. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоина – повышаться (в редких случаях). Карбамазепин при совместном применении с парацетамолом повышает риск его токсического влияния на печень и снижает терапевтическую эффективность (ускорение метаболизма парацетамола). Одновременное назначение карбамазепина с фенотиазином, пимозидом, тиоксантенами, молиндоном, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на ЦНС и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина. Одновременное назначение с диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями. Снижает эффекты недеполяризующих миорелаксантов (панкурония). Снижает переносимость этанола. Ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивных препаратов, фолиевой кислоты; празиквантела, может усиливать элиминацию гормонов щитовидной железы. Ускоряет метаболизм средств для общей анестезии (энфлурана, галотана, фторотана) с повышением риска гепатоксичных эффектов; усиливает образование нефротоксичных метаболитов метоксифлурана. Усиливает гепатотоксическое действие изониазида.

**Особые указания:**

Перед началом лечения необходимо провести общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов, ретикулоцитов), общий анализ мочи, определить уровень железа, концентрации электролитов и мочевины в сыворотке крови. Впоследствии эти показатели следует контролировать в течение первого месяца лечения еженедельно, а затем – ежемесячно. При назначении пациентам с повышенным внутриглазным давлением необходим его периодический контроль. Непрогрессирующая асимптоматическая лейкопения не требует отмены, однако, лечение следует прекратить при появлении прогрессирующей лейкопении или лейкопении, сопровождающейся клиническими симптомами инфекционного заболевания.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Рекомендуется отказаться от употребления алкоголя.

**Форма выпуска:**

***Для фасовки:***

По 100 или 500 таблеток во флаконы из полиэтилена высокого давления (ПВД) белого цвета, запечатанные бумагой с ламинированным покрытием, с завинчивающейся пластиковой крышкой. От 90 до 400 флаконов (количество флаконов зависит от их размеров) запаивают в полиэтиленовую пленку (блок), блоки помещают в картонные коробки.

***Для стационара:***



По 100 или 500 таблеток во флаконы из полиэтилена высокого давления (ПВД) белого цвета, запечатанные бумагой с ламинированным покрытием, с завинчивающейся пластиковой крышкой.. От 90 до 400 флаконов (количество флаконов зависит от их размеров) запаивают в полиэтиленовую пленку (блок). Блоки помещают в картонную коробку. В коробку также помещают инструкции по применению, количество экземпляров соответствует количеству флаконов.

**Условия хранения.**
Хранить при температуре от 15 $^0$ до 30°С, в сухом защищенном от света месте недоступном для детей.
Список Б.
**Срок годности:**
5 лет. Не использовать позже срока, указанного на упаковке.
**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

**Название и адрес фирмы-производителя.**

"APOTEX Inc.", 150 Signet DR Weston, Ontario Canada M9L1T9

«АПОТЕКС ИНК», 150 Сигнет ДР Вестон, Онтарио Канада М9Л1Т9

**Название и адрес фирмы-дистрибьютора.**
Генеральный дистрибьютор:
ООО «Сан Венчерс 95»
г. Москва , ул.Руставели 14 стр.6 а/я 56
т.790-7242 ф. 789-6393
**Производитель**

Директор ИДКЭЛС, профессор — Чельцов В.В.

Представитель фирмы — Чумакова Л.И.

APOTEX INC. CANADA