МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗЕПТОЛ

Регистрационный номер: П N011348/01
Торговое название: ЗЕПТОЛ (Zeptol)
Международное непатентованное название: карбамазепин
Лекарственная форма: таблетки
Состав: одна таблетка содержит в качестве активного вещества 200,0 мг карбамазепина; вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза – 33,0 мг, повидон К 30 – 3,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,0 мг, гипромеллоза 2910 (метоцел Е5) – 1,50 мг, крахмал кукурузный – 41,48 мг, бронопол – 0,02 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия (натрия пропилпарабен) – 0,11 мг, тальк очищенный – 4,0 мг, магния стеарат – 2,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 10,0 мг, натрия лаурилсульфат – 3,0 мг.
Описание: Круглые, плоские, таблетки белого цвета, с фаской и с маркировкой «ZEPTOL 200» с одной стороны и делительной риской с другой стороны.
Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство
Код АТХ [N03AF01]

Фармакологические свойства:
Фармакодинамика
Противоэпилептическое средство (производное дибензазепина), оказывающее также нормотимическое, антиманиакальное, антидиуретическое (у больных с несахарным диабетом) и анальгезирующее (у больных с невралгией) действие.
Механизм действия связан с блокадой потенциалзависимых Na+-каналов, что приводит к стабилизации мембраны перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Предотвращает повторное образование Na+-зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах. Снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата, повышает сниженный судорожный порог центральной нервной системы и, таким образом, уменьшает риск развития эпилептического приступа. Увеличивает проводимость для K+, модулирует потенциалзависимые Ca2+-каналы, что также может вносить вклад в противосудорожное действие препарата.
Эффективен при фокальных (парциальных) эпилептических приступах (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических эпилептических приступах, а также при комбинации указанных типов приступов (обычно неэффективен при малых приступах - petit mal, абсансах и миоклонических приступах).
У пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) отмечено положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. Влияние на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависит от дозы. Начало противосудорожного эффекта варьирует от нескольких часов до нескольких дней (иногда до 1 мес вследствие аутоиндукции метаболизма).
При эссенциальной и вторичной невралгии тройничного нерва в большинстве случаев предупреждает появление болевых приступов. Ослабление болей при невралгии тройничного нерва отмечается через 8-72 ч.

При синдроме алкогольной абстиненции повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома (повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки).
Антипсихотическое (антиманиакальное) действие развивается через 7-10 дней, может быть обусловлено угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

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 (скорость достижения зависит от индивидуальных особенностей метаболизма: аутоиндукции ферментных систем печени, гетереоиндукции др., одновременно применяемых лекарственных средств), а также от состояния больного, дозы препарата и длительности лечения. 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. Основным изоферментом, обеспечивающим метаболизм карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром CYP3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также и малоактивный метаболит 9-гидрокси-метил-10 карбамоилакридан. Может индуцировать собственный метаболизм. Является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 в печени.
Период полувыведения (T 1/2) разового приема 25-65 ч. (в среднем около 36 ч.), после повторного приема в зависимости от длительности лечения - 12-24 ч (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). У пациентов, получающих дополнительно другие противосудорожные препараты)индукторы монооксигеназной системы – фенитоин, фенобарбитал), T1/2 - в среднем 9-10 ч.
После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72 % принятой дозы выводится с мочой и 28 % - с калом. Около 2 % принятой дозы выводится с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1 % - в виде 10,11-эпоксидного метаболита.
У детей вследствие более быстрой элиминации карбамазепина может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на 1 кг массы тела по сравнению со взрослыми.
Нет данных о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).
Данных по фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока не имеется.

Показания:

- Эпилепсия (исключая абсансы, миоклонические или вялые припадки) - парциальные приступы со сложной и простой симптоматикой, первично и вторично генерализованные формы – приступов – с – тонико-клоническими – судорогами, – смешанные – формы – приступов (монотерапия или в сочетании с др. противосудорожными ЛС).
- Невралгия тройничного нерва;
- Идиопатическая глоссофарингеальная невралгия;
- Боли при поражениях периферических нервов при сахарном диабете, боли при диабетической нейропатии, полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза;

- Эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе, спазмы лицевых мышц при невралгии тройничного нерва, тонические судороги, приступообразные нарушения речи и движений (пароксизмальная дизартрия и атаксия), пароксизмальные парестезии и приступы боли;
- Синдром алкогольной абстиненции (тревожность, судороги, гипервозбудимость, нарушения сна);
- Психотические расстройства (аффективные и шизоаффективные расстройства, психозы, нарушении лимбической системы).

Противопоказания:
- Повышенная чувствительность к карбамазепину и другим компонентам препарата, а также к трициклическим антидепрессантам;
- Нарушения костно-мозгового кроветворения (анемия, лейкопения);
- Острая перемежающаяся порфирия (в том числе в анамнезе);
- Атриовентрикулярная блокада;
- Одновременное назначение препаратов лития и ингибиторов МАО;

С осторожностью

Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, гипонатриемия разведения (синдром гиперсекреции АДГ, гипопитуитаризм, гипотериоз, недостаточность коры надпочечников), недостаточность функции печени и почек, пожилой возраст, активный алкоголизм (усиливается угнетение ЦНС, усиливается метаболизм карбамазепина), угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема медикаментов (в анамнезе), гиперплазия предстательной железы, повышение внутриглазного давления, в комбинации с седативно-снотворными средствами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщинам репродуктивного возраста Зептол по возможности назначается в виде монотерапии, в минимально эффективной дозе, так как частота врожденных аномалий новорожденных от матерей, принимавших комбинированное противоэпилептическое лечение, выше, чем при монотерапии.

При наступлении беременности необходимо сопоставить ожидаемую пользу терапии и возможные осложнения, особенно в первом триместре беременности. Известно, что дети матерей, страдающих эпилепсией, предрасположены к нарушениям внутриутробного развития, включая пороки развития. Зептол способен повышать риск возникновения этих нарушений. Имеются единичные сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (spina bifida).

Противоэпилептические средства усиливают дефицит фолиевой кислоты, часто наблюдающийся во время беременности, что может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей, поэтому до наступления планируемой беременности и во время беременности рекомендуется прием фолиевой кислоты. С целью профилактики геморрагических осложнений у новорожденных, женщинам в последние недели беременности, а также новорожденным рекомендуется назначать витамин К. Карбамазепин проникает в грудное молоко, поэтому следует сопоставить пользу и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии. При продолжении грудного вскармливания на фоне приема препарата следует установить наблюдение за ребенком в связи с возможностью развития побочных реакций (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций).

Способ применения и дозы:

Внутрь. Препарат можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

Препарат можно применять как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Учитывая лекарственное взаимодействие и различную фармакокинетику противоэпилептических препаратов, пациентам пожилого возраста дозы Зептола следует подбирать с осторожностью.

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. Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение уровня активного вещества в плазме крови. Присоединение карбамазепина к уже проводящейся противоэпилептической терапии следует проводить постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов. Если больной забыл своевременно принять очередную дозу препарата, следует принять пропущенную дозу сразу, как только это упущение стало замеченным, при этом нельзя принимать двойную дозу препарата.

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.

У детей в возрасте 4 лет и младше рекомендуется начинать лечение с применения 20-60 мг/сут и повышать дозу на 20-60 мг через день.

У детей в возрасте старше 4 лет лечение может быть начато с применения препарата в дозе 100 мг/сут; дозу повышают постепенно - каждую неделю на 100 мг.

Поддерживающие дозы для детей составляют 10-20 мг/кг/сут (в несколько приемов):

Возраст ребенка	Суточная доза
до 1 года	100-200 мг (в 1 прием)
1-5 лет	200-400 мг (в 1-2 приема)
6-10 лет	400-600 мг (в 2-3 приема)
11-15 лет	600-1000 мг (в 2-3 приема)

При невралгии тройничного нерва и нейрогенном болевом синдроме: 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.

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

Для лечения и профилактики аффективных нарушений: в первую неделю суточная доза 200 - 400 мг. В последующем дозу увеличивают на 200 мг в неделю, доводя ее до 1 г/сут. Суточную дозу равномерно делят на 3-4 приема.

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

Побочное действие:

При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: очень часто - 10% и более; часто - 1-10%; иногда - 0.1-1%; редко - 0.01-0.1%; очень редко - менее 0.01%.

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 концентраций активного вещества в плазме. В таких случаях рекомендуется мониторировать концентрацию ЛС в плазме.

Со стороны центральной нервной системы (далее ЦНС): очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации зрения (например, затуманивание зрения); иногда – аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор – asterixis, дистония, тики); нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезии, парез; очень редко – вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром. Роль карбамазепина как препарата, вызывающего или способствующего развитию злокачественного нейролептического синдрома, особенно когда он назначается совместно с нейролептиками, остается невыясненной.

Со стороны психической сферы: редко – галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство, агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.

Аллергические реакции: очень часто – аллергический дерматит, крапивница, которая может быть значительно выраженной; часто – крапивница; иногда - 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.

Реакции повышенной чувствительности: редко - мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгией, 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 и периферической эозинофилией, анафилактоидная реакция, ангионевротический отек. При возникновении указанных выше аллергических реакций применение препарата должно быть прекращено.

Со стороны органов кроветворения: очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лейкоцитоз, лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, вариегатная порфирия, поздняя кожная порфирия, острая "перемежающаяся" порфирия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны пищеварительной системы (далее ЖКТ): очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; иногда – диарея, запор; редко – боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.

Со стороны печени: очень часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение уровня щелочной фосфатазы; иногда - повышение уровня "печеночных" трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (далее ССС): редко - нарушения внутрисердечной проводимости; снижение или повышение артериального давления (АД); очень редко - брадикардия, аритмии, атрио-вентрикулярная блокада с обмороками, сосудистый коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни

сердца, тромбофлебит, тромбоэмболия (например, тромбоэмболия легочной артерии).
Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: 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 уровня пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как: галактореи, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение уровня L-тироксина (свободный тироксин, тироксин, трийодтиронин) и повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-ОН-колекальциферола в крови), что приводит к остеомаляции/остеопорозу; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов.
Со стороны мочеполовой системы: 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).
Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – мышечная слабость; очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги.
Со стороны органов чувств: очень редко - нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления; нарушения слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.

Передозировка:
Симптомы: обычно отражают нарушения со стороны ЦНС, ССС и дыхательной системы.
Со стороны ЦНС и органов чувств - угнетение функций ЦНС, дезориентация, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома; затуманенность зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз).
Со стороны ССС: тахикардия, снижение АД, иногда повышение АД, нарушения внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки, остановка сердца.
Со стороны органов дыхания: угнетение дыхания, отек легких.
Со стороны пищеварительной системы: тошнота и рвота, задержка эвакуации пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки.
Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипонатриемия.
Лабораторные показатели: лейкоцитоз или лейкопения, гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия и глюкозурия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.
Лечение: специфический антидот отсутствует. Лечение основывается на клиническом состоянии больного; показаны госпитализация, определение концентрации карбамазепина в плазме (для подтверждения отравления этим ЛС и оценки степени передозировки), промывание желудка, назначение активированного угля (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2 и 3 сут и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления).
Неэффективны форсированный диурез, гемодиализ и перитонеальный диализ (диализ показан при сочетании тяжелого отравления и почечной недостаточности). У маленьких детей может возникнуть потребность в обменном переливании крови. Симптоматическое поддерживающее

лечение в отделении интенсивной терапии, мониторирование функций сердца, температуры тела, корнеальных рефлексов, функции почек и мочевого пузыря, коррекция электролитных расстройств. При снижении АД: положение с опущенным головным концом, плазмозаменители, при неэффективности - в/в допамин или добутамин; при нарушениях ритма сердца - лечение подбирается индивидуально; при судорогах - введение бензодиазепинов (например, диазепама), с осторожностью (из-за возможного увеличения угнетения дыхания) введение др. противосудорожных ЛС (например, фенобарбитала). При развитии гипонатриемии разведения (водной интоксикации) - ограничение введения жидкостей и медленная в/в инфузия 0.9% раствора NaCl (может способствовать предотвращению развития отека мозга). Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

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

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

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

Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови: верапамил, дилтиазем, омепразол, оксибутинин, дантролен, тиклопидин, фелодипин, декстропропоксифен, вилоксазин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилоксазин, стирипентол, вигабатрин, ацетазоламид, ибупрофен, даназол, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролидные антибиотики (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, тролеандомицин); азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол), терфенадин, лоратадин, оланзапин, изониазид, ингибиторы вирусной протеазы ВИЧ-инфекции (например, ритонавир), возможно – циметидин, дезипрамин.

Поскольку повышение уровня 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-10,11-эпоксида в плазме крови: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и вальпромид.

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

Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме крови: фелбамат, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, мезуксимид, фенсуксимид, теофиллин, аминофиллин, изотретиноин, рифампицин, цисплатин или доксорубицин, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), и хотя данные частично противоречивы, возможно, также клоназепам.
При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы Зептола.
Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии.
При совместном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме, уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов.
При одновременном применении с карбамазепином может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: метадон, парацетамол, феназон (антипирин), трамадол, доксициклин, пероральные антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол), бупропион, циталопрам, тразадон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клозабам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонизамид, тираконозол, празиквантел, иматиниб, клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, применяемые при терапии ВИЧ-инфекции (индинавир, ритонавир,саквинавир), алпразолам, мидазолам, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов группы дигидропиридинов (например, фелодипин), дигоксин, пероральные контрацептивные средства (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), глюкокортикостероиды (например, преднизолон, дексаметозон), циклоспорин, эверолимус, левотироксин, препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.
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).
Комбинации, которые следует принимать во внимание
При назначении карбамазепина вместе 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 иерапевтических 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 мышечных релаксантов (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 кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись пероральные контрацептивы. Препарат может снижать терапевтический эффект пероральных контрацептивных препаратов 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.

Совместный прием с грейпфрутовым соком может повысить уровень карбамазепина в плазме.

Особые указания:

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 предвестником 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. Препарат должен применяться только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения.

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, изъязвлении слизистой оболочки полости рта, беспричинное возникновение "синяков", геморрагий в виде петехий или пурпуры.

При применении Зептола очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). При развитии тяжелых (в ряде случаев угрожающих жизни больного) кожных реакций; пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом.

По данным ретроспективного анализа применения препарата у больных китайской национальности имеется корреляция между частотой тяжелых дерматологических реакций и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA).

При применении карбамазепина у больных в странах Азиатского региона (Таиланд, Малайзия, Филиппины), где отмечается преимущественное распространение аллеля HLA-B*1502, было выявлено повышение частоты развития (от градации «очень редко» до «редко») тяжелых дерматологических реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 составляет: на Филиппинах, в Таиланде, Гонг Конге и Малайзии – более 15%, в Тайване – 10%, в Северном Китае – 4%, в Южной Азии, включая Индию, - 2-4%, в Японии и Кореи – менее 1%. Распространенность данного аллеля у лиц европеидной, негроидной и американоидной (латиноамериканцы и индейцы) рас незначительна.

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

Пациентам, уже получающим терапию Зептолом, 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-B*1502 аллеля).

Однако результаты генотипирования по аллелю HLA-B*1502 не должны влиять на степень контроля за состоянием больного и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие синдромов Стивенса-Джонсона и лайелла возможно у пациентов отрицательных по аллелю HLA-B*1502. Также во многих случаях у лиц китайской национальности положительных по аллелю HLA-B*1502 при применении Зептола не

отмечалось развития синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла.

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 тяжелых кожных реакций (и смертность у больных с синдромом Стивенса-Джонсона и синдромом Лайелла) не установлено.

Слабо выраженные кожные реакции (изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема) в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми и обычно проходят в течение нескольких дней или недель даже 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 больного).

Взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-B*1502 и развитием нетяжелых кожных реакций (таких как реакции гиперчувствительности, изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема) не установлена.

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

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

Перекрестные реакции повышенной чувствительности также могут возникнуть между карбамазепином и фенитоином.

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

Перед назначением карбамазепина и в процессе лечения необходимо 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 следует немедленно отменить.

Перед началом лечения рекомендуется провести офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна и измерение внутриглазного давления. В случае назначения препарата пациентам с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя.

К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза (взаимосвязь этих нарушений с приемом карбамазепина пока не доказана).

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

Хотя взаимосвязь между дозой карбамазепина, его концентрацией и клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение концентрации карбамазепина может оказаться полезным 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 нарушение всасывания препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств.

В некоторых случаях лечение противоэпилептическими препаратами сопровождалось возникновением суицидальных попыток/суицидальных намерений. Это было также подтверждено при проведении мета-анализа рандомизированных клинических испытаний с применением противоэпилептических средств. Поскольку механизм возникновения суицидальных попыток при применении противоэпилептических препаратов не известен, нельзя исключить их возникновение и при лечении больных Зептолом. Пациентов и обслуживающий персонал нужно предупредить о необходимости следить за появлением суицидальных мыслей/суицидального поведения и, в случае возникновения симптомов, немедленно обращаться за медицинской помощью.

Внезапное прекращение приема карбамазепина может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо резко прервать лечение, следует перевести больного на другое противоэпилептическое средство под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама, вводимого внутривенно или ректально, или фенитоина, вводимого внутривенно).

Перед назначением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Способность пациента, принимающего Зептол, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружений и сонливости. Поэтому при вождении автомобиля или управлении механизмами пациенту следует проявлять осторожность.

Форма выпуска: таблетки по 200 мг.

По 10 таблеток в стрип, изготовленный из алюминиевой фольги. По 10 стрипов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения:

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

по рецепту.

Производитель:

«Sun Pharmaceutical Industries Ltd.»

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.»

Сёвей № 214, Плот № 20, Джи.Ай.Эй. Фейз - II,

Пипария, Сильвасса – 396 230,

Ю.Т. ов Дадра энд Нагар Хавели, Индия

Тел.: (91-22) 28 21 21 28

Адрес представительства в РФ:

Представительство компании «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед»

117420, г. Москва, ул. Профсоюзная, 57, офис 722

Тел: (495) 334 28 77

Глава Представительства К.Каннипутур