МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
КАРБАМАЗЕПИН-АКРИ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N000852/01- 10 12 14
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер
Торговое название препарата: Карбамазепин-Акри®
Международное непатентованное название: карбамазепин

Лекарственная форма: таблетки

Состав
Одна таблетка содержит:
активное вещество: карбамазепин в пересчете на 100 % вещество – 200 мг;
вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 66 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 11,2 мг, магния стеарат – 2,8 мг.

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

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.
Код АТХ: N03AF01.

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Противоэпилептическое средство, производное дибензазепина. Наряду с противоэпилептическим, препарат обладает также нейротропным и психотропным действием.
Механизм действия карбамазепина к настоящему времени объяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны перевозбужденных нейронов, подавляет серийные разряды нейронов и снижает синаптическую передачу возбуждающих импульсов. Вероятно, основным механизмом действия карбамазепина является предотвращение повторного возникновения в деполяризованных нейронах натрийзависимых потенциалов действия за счет блокады открытых потенциалзависимых натриевых каналов.
При применении в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков), было отмечено психотропное действие препарата, включавшее положительное влияние на симптомы тревоги и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. В отношении влияния препарата на когнитивные и психомоторные функции нет однозначных данных: в одних исследованиях был показан двоякий или негативный эффект, который зависел от дозы препарата, в других исследованиях было выявлено положительное влияние препарата в отношении внимания и памяти.
Как нейротропное средство препарат эффективен при ряде неврологических заболеваний. Так, например, при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва он предупреждает появление пароксизмальных болевых приступов.
При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки.
У пациентов с несахарным диабетом препарат уменьшает диурез и чувство жажды.

Как психотропное средство препарат эффективен при аффективных расстройствах, а именно, при лечении острых маниакальных состояний, при поддерживающем лечении биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития), при приступах шизоаффективного психоза, при маниакальных приступах, где он применяется в комбинации с нейролептиками, а также при маниакально-депрессивном психозе с быстрыми циклами.

Способность препарата подавлять маниакальные проявления может быть обусловлена угнетением обмена дофамина и норадреналина.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь карбамазепин абсорбируется почти полностью, абсорбция происходит относительно медленно (прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания). После однократного приема максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 12 часов. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина, среднее значение C_{max} составляет около 4,5 мкг/мл. Равновесная концентрация препарата в плазме достигается через 1-2 недели. 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

Связывание с белками плазмы крови 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.

Учитывая полную абсорбцию карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет 0,8-1,9 л/кг.

Метаболизм

Карбамазепин метаболизируется в печени. Основным путем биотрансформации является эпоксиддиольный путь, в результате чего образуются основные метаболиты: 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол в организме человека происходит при помощи микросомального фермента эпоксидгидролазы.

Концентрация карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляет около 30 % от концентрации карбамазепина в плазме.

Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром Р450 3А4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита - 9-гидроксиметил-10-карбамоилакридана.

Другой важный путь метаболизма карбамазепина - образование под воздействием изофермента UGT2B7 различных моногидроксилированных производных, а также N-глюкуронидов.

Выведение

Период полувыведения неизменного карбамазепина ($T_{1/2}$) после однократного приема препарата внутрь составляет 25-65 ч (в среднем около 36 ч), после повторных приемов – в среднем 16-24 ч в зависимости от длительности лечения (вследствие аутоиндукции монооксигеназной систем печени). У пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени (например, фенитоин, фенобарбитал) $T_{1/2}$ карбамазепина составляет 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 фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита. После однократного приема внутрь 30% карбамазепина выводится с мочой в виде конечных продуктов эпоксиддиольного пути метаболизма.

Фармакокинетика 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 о том, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).

Данных по фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени до настоящего времени не имеется.

Показания к применению

- 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, не эффективен 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к карбамазепину и другим компонентам препарата, а также к трициклическим антидепрессантам;
- нарушения костномозгового кроветворения (анемия, лейкопения);
- печеночные порфирии (например, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия, вариегатная порфирия);
- атриовентрикулярная блокада;
- одновременное назначение препаратов лития и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО);
- детский возраст до 4 лет.

С осторожностью

- Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;
- гипонатриемия разведения (синдром гиперсекреции АДГ, гипопитуитаризм, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников);
- недостаточность функции печени и почек;
- пожилой возраст;
- угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема лекарств (в анамнезе);
- гиперплазия предстательной железы;
- повышение внутриглазного давления;
- смешанные формы эпилептических приступов, включающие абсанс, типичный или атипичный, и миоклонические приступы (учитывая возможное усиление приступов).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщинам репродуктивного возраста карбамазепин 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. В зависимости от препаратов, входящих в состав комбинированной терапии риск развития врожденных пороков может повышаться, особенно при добавлении к терапии вальпроата.

Карбамазепин быстро проникает через плаценту и создает повышенную концентрацию в печени и почках плода. Рекомендуется регулярный контроль концентрации активного вещества в плазме крови, проведение ЭЭГ.

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. Карбамазепин способен повышать риск возникновения этих нарушений. Имеются единичные 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, гипоспадии.

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 3,0% среди беременных, принимавших в первом триместре карбамазепин в качестве монотерапии, и 1,1% среди беременных, не принимавших каких-либо противоэпилептических препаратов.

Лечение препаратом Карбамазепин-Акри® беременных женщин с эпилепсией должно осуществляться с особой осторожностью. Следует применять препарат Карбамазепин-Акри® в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации активного 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 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.

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.

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, концентрации в нем составляют 25-60% от концентрации в плазме крови, поэтому следует сопоставить пользу и возможные нежела-

тельные 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). У детей, которые получали карбамазепин антенатально или с грудным молоком, описаны случаи холестатического гепатита, в связи с чем следует проводить наблюдение за такими детьми с целью диагностики побочных эффектов со стороны гепато-билиарной системы.
Пациентки детородного возраста должны быть предупреждены о снижении эффективности пероральных контрацептивов при одновременном применении с карбамазепином.

Способ применения и дозы
Внутрь, во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости.
Диапазон применяемых доз составляет 400-1200 мг в сутки, которые распределяют на 2-4 приема в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 1600 мг.
Учитывая лекарственное взаимодействие с другими препаратами и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы препарата следует подбирать с осторожностью.
Эпилепсия
В тех случаях, когда это возможно, Карбамазепин-Акри® следует назначать в виде монотерапии. Лечение начинают с применения небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта.
Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации активного 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).
Присоединение препарата Карбамазепин-Акри® к уже проводящейся противоэпилептической терапии следует проводить постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, корригируют. 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.
Взрослые. *Начальная доза* – 200-400 мг 1 или 2 раза в сутки, затем дозу постепенно повышают до достижения оптимального эффекта. *Поддерживающая доза* – 800-1200 мг в сутки, которые распределяют на 2-3 приема в сутки.
Дети. *Начальная доза* для детей от 4 до 15 лет – 200 мг в сутки (в несколько приемов), затем дозу постепенно повышают на 100 мг в сутки до достижения оптимального эффекта.
Поддерживающие дозы для детей 4-10 лет – 400-600 мг в сутки; для детей 11-15 лет – 600-1000 мг в сутки (в несколько приемов).
Рекомендуется следующая схема дозирования:
Взрослые: *начальная доза* – по 200-300 мг вечером, *поддерживающая доза* – по 200-600 мг утром, по 400-600 мг вечером.
Дети от 4 до 10 лет: *начальная доза* – по 200 мг вечером, *поддерживающая доза* – по 200 мг утром, по 200-400 мг вечером; дети от 11 до 15 лет: *начальная доза* – по 200 мг вечером, *поддерживающая доза* – по 200-400 мг утром, по 400-600 мг вечером.
Дети от 15 до 18 лет: *режим дозирования* 800-1200 мг/сут, *максимальная суточная доза* – 1200 мг/сут.
Длительность применения зависит от показания и индивидуальной реакции больного на лечение. Решение о переводе больного на Карбамазепин-Акри®, длительности его применения и отмене лечения принимается врачом индивидуально. Возможность снижения дозы препарата или прекращения лечения рассматривается по прошествии 2-3-х-летнего периода полного отсутствия припадков.
Лечение прекращают, постепенно снижая дозу препарата в течение 1-2 лет, под контролем

ЭЭГ. У детей при снижении суточной дозы препарата следует учитывать увеличение массы тела с возрастом.

Невралгия тройничного нерва, идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва
Начальная доза составляет 200-400 мг в сутки, которые распределяют на 2 приема. Начальную дозу повышают вплоть до полного исчезновения болей, в среднем до 400-800 мг в сутки (3-4 раза в сутки). После этого у определенной части больных лечение можно продолжать более низкой поддерживающей дозой 400 мг.
Максимальная рекомендованная доза составляет 1200 мг/сут, при достижении клинического улучшения следует постепенно снижать дозу препарата до возникновения следующего болевого приступа.
Больным пожилого возраста и больным, чувствительным к карбамазепину, Карбамазепин-Акри® назначают в начальной дозе, составляющей 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.
Лечение алкогольной абстиненции в условиях стационара
Средняя суточная доза – 600 мг (200 мг 3 раза в сутки). В тяжелых случаях в первые дни дозу можно повышать до 1200 мг в сутки, которые распределяют на 3 приема. При необходимости Карбамазепин-Акри® можно комбинировать с другими веществами, применяемыми для лечения алкогольной абстиненции, кроме седативно-снотворных средств. В ходе лечения необходимо регулярно контролировать содержание карбамазепина в плазме крови. В связи с возможным развитием побочных действий со стороны центральной и вегетативной нервной системы, за больными устанавливают тщательное наблюдение в условиях стационара.
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. Если необходимо отменить препарат у больного эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама, вводимого внутривенно или ректально, или фенитоина, вводимого внутривенно).

Побочное действие
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 пожилых пациентов.
Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны центральной нервной системы может быть следствием относительной передози-

ровки препарата или значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать концентрацию активного вещества в плазме крови.

При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: очень часто – 10 % и более, часто – 1-10 %, иногда – 0,1-1 %, редко – 0,01-0,1 %, очень редко – менее 0,01 %.

Развитие побочных реакций со стороны центральной нервной системы может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентрации карбамазепина в плазме крови.

Со стороны центральной нервной системы: часто – головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость, головная боль, парез аккомодации; иногда – аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор – asterixis, дистония, тики); нистагм; редко – галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, снижение аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, психомоторное возбуждение, дезориентация, активация психоза, орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия или невнятная речь), хореоатетоидные расстройства, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость и симптомы пареза; очень редко - вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром, дисгевзия.

Аллергические реакции: очень часто - аллергический дерматит; часто - крапивница; иногда – эксфолиативный дерматит, эритродермия, мультиорганные реакции гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом (в т.ч. узловатая эритема, как проявление кожного васкулита), 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), асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, анафилактоидная реакция, ангионевротический отек, аллергический пневмонит или эозинофильная пневмония. При возникновении указанных выше аллергических реакций применение препарата должно быть прекращено, редко – волчаночноподобный синдром, зуд кожи, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), узловатая эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фоточувствительность.

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

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, сухость во рту, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения, повышение активности щелочной фосфатазы; иногда – повышение активности «печеночных» трансаминаз, диарея или запор, абдоминальные боли; редко – глоссит, гингивит, стоматит, панкреатит, гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха, гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность, деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – нарушения внутрисердечной проводимости, снижение или повышение артериального давления, брадикардия, аритмии, атриовентрикулярная блокада с обмороками, коллапс, усугубление или развитие хронической сердечной недостаточности, обострение ишемической болезни сердца (в т.ч. появление или учащение приступов стенокардии), тромбофлебит, тромбоэмболический синдром.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: часто – отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия (снижение осмолярности плазмы вследствие эф-

фекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к гипонатриемии разведения, сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями); редко – повышение концентрации пролактина (может сопровождаться галактореей и гинекомастией); снижение концентрации L-тироксина и повышение концентрации тиреотропного гормона (обычно не сопровождается клиническими проявлениями); нарушения кальциево-фосфорного обмена в костной ткани (снижение концентрации кальция и 25-ОН-холекальциферола в плазме крови): остеомаляция, остеопороз, гиперхолестеринемия (включая холестерин липопротеинов высокой плотности), гипертриглицеридемия и увеличение лимфатических узлов, гирсутизм.

Со стороны мочеполовой системы: редко – интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, снижение потенции, нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень часто – усталость, редко – мышечная слабость, артралгия, миалгия или судороги.

Со стороны органов чувств: часто – нарушения аккомодации (в т.ч. нечеткость зрения), редко – нарушения вкусовых ощущений, повышение внутриглазного давления, помутнение хрусталика, конъюнктивит; нарушения слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.

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

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – гипогаммаглобулинемия.

Прочие: нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, алопеция.

Нежелательные явления по данным пост-маркетинговых наблюдений (частота неизвестна)

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

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

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: нарушение памяти.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит.

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

Передозировка

Симптомы обычно отражают нарушения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

Центральная нервная система и органы чувств – угнетение функций центральной нервной системы, нарушение сознания, дезориентация, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома, затуманенность зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позже), судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз).

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, снижение артериального давления, иногда повышение артериального давления, нарушения внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки, остановка сердца.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

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

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости, гипонатриемия.
Скелетно-мышечная система: существуют сообщения о рабдомиолизе, связанном с применением карбамазепина.
Лабораторные показатели: лейкоцитоз или лейкопения, гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия и глюкозурия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.
Лечение: специфический антидот отсутствует. Необходимо симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторирование функций сердца, температуры тела, корнеальных рефлексов, функции почек и мочевого пузыря, коррекция электролитных расстройств. Необходимо определение концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки, промывание желудка, назначение активированного угля.
При снижении артериального давления показано в/в введение дофамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение подбирают индивидуально; при развитии судорог - введение бензодиазепинов, например, диазепама или других противосудорожных средств, таких как фенобарбитал (с осторожностью из-за усиления угнетения дыхания); при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) - ограничение введения жидкости и осторожное в/в введение 0,9 % раствора хлорида натрия, что может способствовать предотвращению развития поражения головного мозга.
Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке карбамазепином.
Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2 и 3 сутки и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами CYP 3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме крови и развитию побочных реакций. Совместное применение индукторов CYP 3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина, снижению его концентрации в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта; напротив, их отмена может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и приводить к повышению его концентрации.
Повышают концентрацию карбамазепина в плазме крови верапамил, дилтиазем, фелодипин, декстропропоксифен, вилоксазин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, оланзапин, циметидин, омепразол, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, тролеандомицин); ципрофлоксацин, стирипентол, вигабатрин, азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол), терфенадин, лоратадин, изониазид, пропоксифен, оксибутинин, дантролен, тиклопедин, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ-инфекции (например, ритонавир) – требуется коррекция режима дозирования или мониторирование концентрации карбамазепина в плазме.
Фелбамат снижает концентрацию карбамазепина в плазме и повышает концентрацию карбамазепин-10,11-эпоксида, при этом возможно одновременное снижение концентрации в сыворотке фелбамата.
Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и вальпромид.
Поскольку повышение концентрации 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 препарата и/или

регулярно определять концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.
Концентрацию карбамазепина снижают фенобарбитал, 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), фосфенитоин, примидон, метсуксимид, фенсуксимид, теофиллин, аминофиллин, рифампицин, цисплатин, доксорубицин, возможно: клоназепам, вальпромид, вальпроевая кислота, окскарбазепин и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).
При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы карбамазепина.
Существует возможность вытеснения вальпроевой кислотой и примидоном карбамазепина из связи с белками плазмы и повышения концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида). При сочетанном применении карбамазепина с вальпроевой кислотой в исключительных случаях может наступить кома и спутанность сознания. 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, дигоксина, этосуксимида, примидона, зонизамида, вальпроевой кислоты, алпразолама, глюкокортикостероидов (преднизолона, дексаметазона), циклоспорина, тетрациклинов (доксициклин), бромперидола, метадона, пероральных препаратов, содержащих эстрогены и/или прогестерон (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теофиллина, пероральных антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона, дикумарола, аценокумарола), ламотриджина, топирамата, трициклических антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, кломипрамина), бупропиона, циталопрама, миансерина, сертралина, клозапина, фелбамата, тиагабина, окскарбазепина, ингибиторов протеаз, применяемых при терапии ВИЧ-инфекции (индинавира, ритонавира, саквиновира), препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (блокаторы «медленных» кальциевых каналов (группа дигидропиридонов, например, фелодипин); симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин); итраконазола, левотироксина, мидазолама, оланзапина, зипрасидона, арипипразола, палиперидона, празиквантела, рисперидона, трамадола, ципразидона, бупренорфина, феназона, апрепитанта, албендазола, иматиниба, циклофосфамида, лапатиниба, эверолимуса, такролимуса, сиролимуса, темсиролимуса, тадалафила. Существует возможность повышения или снижения уровня фенитоина в плазме крови на фоне карбамазепина и повышения уровня мефенитоина. При одновременном применении карбамазепина и препаратов лития или метоклопрамида могут усиливаться нейротоксические влияния обоих активных веществ.
Тетрациклины могут ослаблять терапевтический эффект карбамазепина. При совместном применении с парацетамолом повышается риск его токсического влияния на печень и снижается терапевтическая эффективность (ускорение метаболизма парацетамола). Одновременное назначение карбамазепина с фенотиазином, пимозидом, тиоксантенами, молиндоном, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на центральную нервную систему и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина. Ингибиторы моноаминоксидазы увеличивают риск развития гиперпиретических кризов, гипертонических кризов, судорог, смертельного исхода (перед назначением карбамазепина ингибиторы моноаминоксидазы должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок). Одновременное назначение с диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями. Ослабляет эффекты недеполяризующих миорелаксантов (панкурония). В случае применения такой комбинации может возникнуть необходимость повышения дозы миорелаксантов, при этом необходим тщательный мониторинг состоя-

ния пациента в связи с возможностью более быстрого прекращения действия миорелаксантов. При одновременном применении карбамазепина вместе с леветирацетамом в отдельных случаях отмечалось усиление токсического действия карбамазепина.
Карбамазепин снижает переносимость этанола.
Миелотоксические лекарственные препараты усиливают проявления гематотоксичности препарата.
Ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивных препаратов, фолиевой кислоты; празиквантела, может усиливать элиминацию гормонов щитовидной железы.
Ускоряет метаболизм средств для наркоза (энфлурана, галотана, фторотана) и повышает риск развития гепатотоксических эффектов; усиливает образование нефротоксичных метаболитов метоксифлурана. Усиливает гепатотоксическое действие изониазида.
Взаимодействие с серологическими реакциями
Карбамазепин может привести к ложноположительному результату определения концентрации перфеназина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
Карбамазепин и 10,11-эпоксид карбамазепина могут привести к ложноположительному результату определения концентрации трициклического антидепрессанта методом поляризационного флюоресцентного иммуноанализа.

Особые указания
Монотерапию эпилепсии начинают с назначения низкой начальной дозы, постепенно повышая ее до достижения желаемого терапевтического эффекта.
При подборе оптимальной дозы целесообразно определять концентрацию карбамазепина в плазме крови, в особенности при комбинированной терапии. В отдельных случаях оптимальная доза может значительно отклоняться от рекомендуемой начальной и поддерживающей дозы, например, в связи с индукцией микросомальных ферментов печени или по причине взаимодействий при комбинированной терапии. Карбамазепин не следует комбинировать с седативно-гипнотическими средствами. При необходимости его можно сочетать с другими веществами, применяемыми для лечения алкогольной абстиненции. В ходе лечения необходимо регулярно контролировать содержание карбамазепина в плазме крови. В связи с развитием побочных действий со стороны центральной и вегетативной нервной системы за больными устанавливают тщательное наблюдение в условиях стационара. При переводе больного на карбамазепин следует постепенно снижать дозу ранее назначенного противоэпилептического средства вплоть до его полной отмены. 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).
Описано несколько случаев рвоты, диареи и/или гипотрофии, судорог и/или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали карбамазепин одновременно с другими противосудорожными препаратами (возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома отмены). 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 имеющихся нарушений функции печени или при появлении активного заболевания печени препарат следует немедленно отменить. Перед началом лечения необходимо провести исследование картины крови (включая подсчет тромбоцитов, ретикулоцитов), уровня железа в сыворотке крови, общего анализа мочи, уровня мочевины в крови, электроэнцефалограмму, определение концентрации электролитов в сыворотке крови (и периодически во время лечения, т.к. возможно развитие гипонатриемии). Впоследствии эти показатели следует контролировать в течение первого ме-

сяца лечения еженедельно, а затем – ежемесячно.
В большинстве случаев преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов и/или лейкоцитов не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Тем не менее, перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять уровень железа в сыворотке крови. Непрогрессирующая асимптоматическая лейкопения не требует отмены, однако, лечение следует прекратить при появлении прогрессирующей лейкопении или лейкопении, сопровождающейся клиническими симптомами инфекционного заболевания.
При применении карбамазепина очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
Карбамазепин должен быть немедленно отменен при появлении реакций гиперчувствительности или симптомов, предположительно свидетельствующих о развитии синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома 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. Данные реакции развивались приблизительно в 1-6 случаях на 10000 впервые принимающих препарат в странах с преимущественно европеоидным населением.
Данные ретроспективного анализа у больных японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) у носителей аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина. Частота аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может отличаться у различных этнических групп: 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 назначении карбамазепина возможным носителям аллеля HLA-A*3101 (например, пациентам японской национальности, европеоидам, коренным жителям Америки, латиноамериканцам, народам юга Индии и арабам) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю.
Назначать препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск.
Пациентам, уже получающим терапию карбамазепином, 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 применение препарата у пациентов китайской и тайской национальностей имеется корреляция между частотой развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла и наличием в геноме пациента аллеля HLA-A*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет 2-12%, у тайской – около 8%.
Применение карбамазепина у пациентов в странах Азиатского региона (Тайвань, Малайзия, Филиппины), где отмечается высокое распространение аллеля HLA-A*1502, было выявлено повышение частоты развития (от градации «очень редко» до «редко») синдрома Стивенса-Джонсона. Частота распространения аллеля HLA-A*1502 составляет: на Фи-

липпинах и среди некоторых групп населения Малайзии – более 15%. Частота распространения аллеля HLA-A*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-A*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает превышает возможный риск. Не рекомендуется проведение генотипирования у представителей национальностей, в популяции которых частота встречаемости указанного аллеля низка.

Пациентам, уже получающим терапию препаратом Карбамазепин-Акри®, 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*1502).

Показано, что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-A*1502 и отсутствие применения карбамазепина у таких пациентов снижает случаи карбамазепин-индуцированнных 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-A*1502 или HLA-A*3101, при применении препарата Карбамазепин-Акри® 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 (изолированная макулезная или макулопапулезная экзантема) обычно проходят в течение нескольких дней или недель даже при продолжении лечения или после снижения дозы препарата (пациент в это время должен находиться под пристальным наблюдением врача).

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.

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

При развитии гиперчувствительности к карбамазепину у больных могут наблюдаться как отдельные поражения кожи, печени (включая поражение внутрипеченочных желчных протоков) кровеносной и лимфатической систем или других органов, так и их сочетание, что следует рассматривать как системную реакцию. В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности к карбамазепину препарат следует немедленно отменить.

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

Перекрестная реакция повышенной чувствительности, встречается также между карбама-

зепином и фенитоином.
Возможны нарушения мужской фертильности и/или нарушения сперматогенеза, однако взаимосвязь этих нарушений с приемом карбамазепина пока не установлена. Возможно появление межменструальных кровотечений при одновременном применении оральных контрацептивов. Карбамазепин может отрицательно повлиять на надежность пероральных контрацептивных препаратов, поэтому женщинам репродуктивного возраста в период лечения следует применять альтернативные методы предохранения от беременности. Карбамазепин должен применяться только под врачебным наблюдением. Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, 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, изъязвление слизистой полости рта, беспричинное возникновение синяков, геморрагии в виде петехий или пурпуры.
Перед началом лечения рекомендуется провести офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна и измерение внутриглазного давления. В случае назначения препарата пациентам с повышенным внутриглазным давлением требуется постоянный контроль этого показателя.
Больным с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, поражениями печени и почек, а также лицам пожилого возраста назначают более низкие дозы препарата. Хотя взаимосвязь между дозой карбамазепина, его концентрацией и клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение уровня 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 нарушения всасывания препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств. Во время лечения препаратом Карбамазепин-Акри® рекомендуется воздержаться от употребления алкоголя.
В некоторых случаях лечение противоэпилептическими препаратами сопровождалось возникновением суицидальных намерений. Это было также подтверждено при проведении мета-анализа рандомизированных клинических испытаний с применением противоэпилептических средств. Поскольку механизм возникновения суицидальных попыток при использовании противоэпилептических препаратов не известен, нельзя исключить их возникновение и при лечении больных препаратом Карбамазепин-Акри®. 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.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Способность пациента, принимающего препарат, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие как самого заболевания (например, судорог), так и вследствие возникновения побочных явлений, таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушение аккомодации и нарушение зрения. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Таблетки 200 мг.
По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.
2, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке

из картона.
По 500, 1000, 1500 или 2000 таблеток в банке оранжевого стекла.
Каждую банку вместе с инструкцией по применению обертывают бумагой оберточной или бумагой мешочной (для стационара).

Условия хранения
В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
4 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска
Отпускается по рецепту.

Производитель. Претензии принимаются по адресу
Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»),
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.
Телефон/факс (495) 702-95-03.

Руководитель отдела регистрации отечественных препаратов и активных веществ



Скрынникова Е.В.