

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗЕПТОЛ

МИНЗДРАВ РОССИИ

140622

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N011348/02

Торговое наименование: Зептол

Международное непатентованное наименование: карбамазепин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество:

Карбамазепин 200,00 мг или 400,00 мг.

Вспомогательные вещества:

Этилцеллюлоза (50 CPS) – 11,50 мг / 45,00 мг, микрокристаллическая целлюлоза (тип 101) – 33,75 мг / 27,50 мг, гипромеллоза К-4М – 25,00 мг (для таблеток 400 мг), крахмал кукурузный - 1,80 мг / 10,00 мг, тальк очищенный – 10,50 мг / 20,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,50 мг / 5,00 мг, кроскармеллоза натрия – 2,50 мг / 10,00 мг, магния стеарат – 2,50 мг / 5,00 мг.

Состав оболочки:

Сополимер метакрилат бутилированный основной (Эудрагит Е 100) – 2,50 мг / 5,00 мг, тальк очищенный – 2,15 мг / 4,30 мг, макрогол-6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 0,50 мг / 1,00 мг, титана диоксид – 2,00 мг / 4,00 мг, магния стеарат – 1,00 мг / 2,00 мг, краситель железа оксид красный – 0,10 мг / 0,20 мг, краситель железа оксид желтый – 0,25 мг / 0,50 мг.

Описание:

Круглые двояковыпуклые таблетки коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой, имеют риску с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ [N03AF01].

Фармакологические свойства

Механизм действия

Карбамазепин, действующее вещество препарата Зептол, является производным 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 натрий-зависимых потенциалов действия за счет блокады открытых потенциалзависимых натриевых каналов.

Фармакодинамика

При применении в 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 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.

Хотя уменьшение выделения глутамата и стабилизация мембраны нейронов может объяснять противозипелитический эффект, способность препарата подавлять маниакальные проявления может быть обусловлена угнетением обмена дофамина и норадреналина.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, при приеме таблетированной формы всасывание происходит относительно медленно.

После приема внутрь (однократного или повторного) таблеток с пролонгированным высвобождением максимальная концентрация (C_{max}) достигается в пределах 24 ч, ее величина приблизительно на 25 % меньше, чем в случае приема обычной таблетки. При приеме таблеток с пролонгированным высвобождением колебания концентрации карбамазепина в плазме крови меньше, при этом достоверного снижения минимальной концентрации в равновесном состоянии не отмечается. При приеме препарата в виде таблеток с пролонгированным высвобождением 2 раза в день колебания концентрации действующего вещества в плазме крови весьма незначительные. Биодоступность действующего вещества из таблеток с пролонгированным высвобождением примерно на 15 % ниже, чем у других лекарственных форм препарата для приема внутрь.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина.

Равновесная концентрация карбамазепина в плазме крови достигается в течение 1-2 недель. Время ее достижения индивидуально и зависит от степени аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукции другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, а также от состояния пациента до начала терапии, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесной концентрации в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

Распределение

Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80 %. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле действующего вещества, не связанного с белками плазмы крови (20-30 %). Концентрация

карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60 % от уровня его концентрации в плазме крови.

Карбамазепин проникает через гематоплацентарный барьер. Учитывая полное всасывание 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.

Содержание карбамазепин-10,11-эпоксида (активного метаболита) составляет около 30 % от концентрации карбамазепина в плазме крови. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита – 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридана.

Другие важные пути метаболизма карбамазепина – образование под воздействием изофермента UGT2B7 различных моногидроксилированных производных, а также N-глюкуронидов.

Выведение

Период полувыведения неизмененного карбамазепина после однократного приема препарата внутрь составляет в среднем около 36 ч, а после повторных приемов препарата – в среднем от 16 до 24 ч в зависимости от длительности лечения (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). Показано, что у пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие ферменты печени (например, фенитоин, фенobarбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 ч.

При приеме внутрь карбамазепин-10,11-эпоксида средний период его полувыведения составляет примерно 6 часов.

После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72 % принятой дозы выводится почками и 28 % через кишечник. Около 2 % принятой дозы выводится почками в виде неизмененного карбамазепина, около 1 % - в виде фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита. После однократного приема внутрь 30 % карбамазепина выводится почками в виде конечных продуктов эпоксиддиольного пути метаболизма.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов

Дети и подростки

У детей, вследствие более быстрого выведения карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на кг массы тела по сравнению со

взрослыми.

Пожилые пациенты (в возрасте 65 лет и старше)

Нет данных свидетельствующих, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Данных о 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) со вторичной генерализацией или без нее;
- генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы;
- смешанные формы эпилептических приступов;

Препарат Зептол, 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 веществам с подобной карбамазепину структурой (например, трициклические антидепрессанты).
- Атриовентрикулярная блокада.
- Наличие в анамнезе эпизодов угнетения костномозгового кроветворения.
- Печеночные порфирии (например, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия, вариетатная порфирия).
- Применение в комбинации с препаратами лития и ингибиторами МАО.
- Детский возраст до 4 лет (у пациентов данной категории предпочтительно применять препарат в форме сиропа в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы).

С осторожностью

Пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях сердца (включая декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность), печени (включая печеночную недостаточность), почек (включая почечную недостаточность), побочных гематологических реакциях на другие лекарственные средства или об отмене ранее проводившегося лечения карбамазепином, препарат следует назначать только после тщательного анализа соотношения между ожидаемой пользой и возможным риском терапии и при обеспечении тщательного и регулярного контроля состояния пациентов.

Следует с осторожностью назначать препарат у пациентов:

- с гипонатриемией разведения, гипотиреозом;
- пожилого возраста (учитывая возможность развития лекарственных взаимодействий и различную фармакокинетику противосудорожных препаратов);
- со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс, типичный или атипичный, миоклонические приступы (учитывая возможное усиление приступов);
- с повышенным внутриглазным давлением, задержкой мочи и гиперплазией предстательной железы, учитывая слабую м-холиноблокирующую активность карбамазепина;
- получающих противосудорожные препараты;
- у носителей аллеля HLA-A*3101 и HLA-B*1502;
- при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Резюме рисков

Карбамазепин быстро проникает через гематоплацентарный барьер и обнаруживается в высоких концентрациях в тканях плода, особенно в печени и почках.

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в том числе, врожденных пороков. Несмотря на недостаточность убедительных данных контролируемых исследований о наличии причинно-следственной связи данных нарушений с применением карбамазепина у матерей в качестве монотерапии, на фоне применения препарата зарегистрированы 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 беременностей, частота грубых пороков развития, относящихся к структурным аномалиям, требующим хирургической, медикаментозной или косметической коррекции, диагностированных в течение 12 недель после рождения, составляла 3,0 % у беременных, принимавших в первом триместре карбамазепин в качестве монотерапии, и 1,1 % у беременных, не принимавших каких-либо противоэпилептических препаратов.

Клиническое значение

Следует с осторожностью применять препарат Зептол у беременных женщин с эпилепсией.

При необходимости применения препарата у беременных, а также в том случае, если беременность диагностирована во время применения препарата, или пациентка планирует беременность, следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы и возможного риска, особенно в первом триместре беременности.

При достаточной клинической эффективности у женщин детородного возраста препарат Зептол следует применять в качестве монотерапии, так как частота развития врожденных аномалий плода при применении комбинированной противоэпилептической терапии 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.

Препарат Зептол следует применять в минимальной эффективной дозе.

Рекомендуется регулярный контроль концентрации действующего вещества в плазме крови. При эффективном противосудорожном контроле у беременной следует поддерживать минимальную концентрацию карбамазепина в плазме крови (терапевтический диапазон 4-12 мкг/мл), поскольку существуют сообщения о возможной дозозависимости риска развития врожденных пороков (например, частота развития пороков развития при применении дозы менее 400 мг в сутки была ниже, чем при применении более высоких доз).

Пациентки должны быть информированы о возможности увеличения риска возникновения пороков развития и о необходимости проведения, в связи с этим, антенатальной диагностики.

Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и на плод.

Контроль и профилактика

Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Сообщалось о том, что противосудорожные средства усиливают этот дефицит. Это может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей, рождающихся у женщин, принимающих противосудорожные средства. В связи с вышесказанным до и во время беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты.

С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности, а также новорожденным рекомендуется применять витамин К₁.

Новорожденные

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 препарат. Возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома "отмены".

Доклинические данные

По обобщенным данным различных доклинических исследований у животных (мыши, крысы, кролики) при применении в дозах, соответствующих применяемым у человека, карбамазепин обладает низким тератогенным потенциалом или не обладает таковым вовсе. Однако, данных доклинических исследований оказалось недостаточно для исключения тератогенного эффекта карбамазепина. В исследовании репродуктивной токсичности при применении препарата у кормящих крыс в дозе 192 мг/кг в сутки отмечено замедление прибавки массы тела у потомства.

Грудное вскармливание

Карбамазепин проникает в грудное молоко, где его концентрация составляет 25-60 % от концентрации в плазме крови. В связи с вышесказанным, при необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы естественного вскармливания к возможному риску развития побочных эффектов препарата. Необходимо проводить наблюдение за новорожденными, получающими грудное молоко, с целью как можно более ранней диагностики побочных эффектов (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций). У новорожденных, которые получали карбамазепин антенатально или с грудным молоком, описаны случаи холестатического гепатита, в связи с чем следует проводить наблюдение

за такими новорожденными с целью диагностики побочных эффектов со стороны гепатобилиарной системы.

Контрацепция

Пациенткам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата. В связи с индукцией микросомальных ферментов печени карбамазепин может ослаблять терапевтический эффект пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены и/или прогестерон. Исходя из вышесказанного, пациенткам детородного возраста следует рекомендовать использовать альтернативные методы контрацепции во время терапии препаратом.

Влияние на репродуктивный потенциал

Зарегистрированы очень редкие сообщения о снижении мужской фертильности и/или нарушении сперматогенеза.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Препарат Зептол можно принимать во время еды, после еды или в промежутках между приемами пищи. Таблетки следует запивать небольшим количеством жидкости.

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

Таблетки с пролонгированным высвобождением (целую таблетку или половину, если так назначено врачом) следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, так как действующее вещество высвобождается из таблеток с пролонгированным высвобождением медленно и постепенно, их принимают 2 раза в сутки.

При переводе пациента с приема обычных таблеток на прием таблеток с пролонгированным высвобождением клинический опыт показывает, что у некоторых пациентов может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата.

Учитывая лекарственные взаимодействия и особенности фармакокинетики противосудорожных препаратов, пожилым пациентам дозу препарата следует подбирать с осторожностью.

Эпилепсия

По возможности препарат Зептол следует назначать в виде монотерапии.

Препарат обычно неэффективен при малых припадках (petit mal, абсанс) и миоклонических приступах.

Терапию начинают с небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Для подбора оптимальной дозы препарата Зептол рекомендуется определение концентрации действующего вещества в плазме крови, которая обычно составляет 4-12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

Добавление препарата Зептол к уже проводящейся противосудорожной терапии следует проводить постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.

Для взрослых начальная доза 100-200 мг 1-2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до 400-600 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза 1600-2000 мг.

Для детей в возрасте старше 4 лет лечение может быть начато с применения препарата в дозе 100 мг в сутки. Дозу повышают постепенно, но не более чем на 100 мг в неделю.

Для детей до 4 лет карбамазепин предпочтительно применять в форме сиропа в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы.

Поддерживающие дозы для детей составляют 10-20 мг/кг массы тела в сутки (в несколько приемов).

Возраст ребенка	Суточная доза
4-5 лет	200-400 мг
6-10 лет	400-600 мг
11-15 лет	600-1000 мг
старше 15 лет и взрослые	800-1200 мг

Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная), идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва

Начальная доза для взрослых составляет 200-400 мг в сутки, затем её постепенно повышают вплоть до прекращения болей, но не более чем на 200 мг в сутки (в среднем, до 600-800 мг в сутки). Затем дозу препарата постепенно уменьшают до минимальной поддерживающей.

Максимальная рекомендованная доза для взрослых составляет 1200 мг в сутки. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом до возникновения следующего болевого приступа.

При лечении больных пожилого возраста рекомендуемая начальная доза 100 мг 2 раза в сутки, затем дозу медленно повышают до достижения 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 в сутки. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом до возникновения следующего болевого приступа.

Синдром алкогольной абстиненции:

Средняя доза составляет 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях, в первые несколько дней дозу можно повысить (например, до дозы 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинают с применения препарата в комбинации с препаратами, оказывающими седативное и снотворное действие (например, с клонидином, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом Зептол может быть продолжено в виде монотерапии.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия 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 последующее повышение дозы должно быть небольшим, суточная доза увеличивается постепенно.

Прекращение приема препарата

Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептический приступ, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев и более. Если необходимо отменить препарат у пациента с эпилепсией, переход на другое противосудорожное средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата.

Побочное действие

Определенные виды нежелательных реакций (НР), например, со стороны ЦНС (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 карбамазепина или при лечении пожилых пациентов.

Дозозависимые НР обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки карбамазепина или

значительных колебаний концентрации действующего вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию действующего вещества в плазме крови.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В пределах каждой группы частоты встречаемости НР указаны в порядке уменьшения их значимости.

При оценке частоты встречаемости различных НР использованы следующие градации: «очень часто»: $\geq 1/10$; «часто»: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; «нечасто»: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; «редко»: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; «очень редко»: $< 1/10000$, в том числе и отдельные сообщения.

Нарушения со стороны центральной нервной системы (далее ЦНС)

очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости, сомноленция; часто - головная боль, диплопия; нечасто - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор (астериксис), мышечная дистония, тик); нистагм; редко - дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия, невнятная речь), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезия, парез; очень редко - вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия.

Нарушения психики

редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство, агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто - аллергический дерматит, крапивница, которая может быть тяжелой; нечасто - эксфолиативный дерматит; редко - системная красная волчанка, кожный зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), реакции фотосенсибилизации, многоформная эритема, узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, гипергидроз, алоpecia, гирсутизм.

Реакции повышенной чувствительности

редко - полиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени, деструкцией внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа (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, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

При возникновении указанных выше аллергических реакций применение препарата должно быть прекращено.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

Нарушения со стороны пищеварительной системы (ЖКТ)

очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; нечасто - диарея, запор; редко - боль в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа, желтуха; очень редко - гранулематозное поражение печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС)

редко - нарушения внутрисердечной проводимости; снижение или повышение артериального давления (АД); очень редко - брадикардия, аритмия, атриовентрикулярная блокада с обмороком, циркуляторный коллапс, хроническая сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца, тромбофлебит, тромбоэмболия (например, тромбоэмболия легочной артерии).

Нарушения со стороны эндокринной системы

часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемия разведения), сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - галакторея, гинекомастия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

редко - дефицит фолиевой кислоты, снижение аппетита; очень редко - острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия), неострая порфирия (поздняя кожная порфирия).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень редко - тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение

функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение концентрации мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

очень редко - расстройство половой функции/эректильная дисфункция, нарушение сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности).

Нарушения со стороны органа зрения

часто – нарушение аккомодации (в т.ч. нечеткость зрения); очень редко - помутнение хрусталика, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

очень редко – расстройства слуха (в т.ч. шум в ушах), гиперакузия, гипоакузия, изменение восприятия высоты звука.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

редко – мышечная слабость; очень редко – нарушение костного метаболизма (снижение содержания кальция и 25-гидроксид-холекальциферола в плазме крови, приводящее к остеопении/остеопорозу), артралгия, миалгия и мышечный спазм.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень редко – реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Нежелательные явления, выявленные в пострегистрационном периоде (сообщения были получены из популяции неопределенного размера, вследствие чего частоту встречаемости определить невозможно, «частота неизвестна»)

Инфекционные и паразитарные заболевания

Реактивация вируса простого герпеса 6 типа.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Недостаточность костного мозга.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Падение (связанное с атаксией, головокружением, сомноленцией, артериальной гипотензией, спутанностью сознания, седацией, вызванными приемом препарата).

Нарушения со стороны нервной системы

Седация, нарушение памяти.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Колит.

Нарушения со стороны иммунной системы

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Острый генерализованный экзантематозный пустулез, лихеноидный кератоз, онихомадезис.

Нарушения со стороны мочеполовой системы

Эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Перелом костей, рабдомиолиз (о случаях рабдомиолиза сообщалось при передозировке).

Лабораторные и инструментальные данные

Снижение плотности костной ткани.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Передозировка проявляется обычно симптомами со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также явлениями, указанными в разделе «Побочное действие».

При передозировке возможны следующие симптомы и жалобы.

Центральная нервная система: угнетение функций ЦНС; нарушение сознания, дезориентация, сонливость, ажитация, галлюцинации, кома; затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (в начале), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия или в отдельных случаях артериальная гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; остановка сердца, обморок, вызванный остановкой сердца.

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

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; водная интоксикация (гипонатриемия разведения), обусловленная эффектом карбамазепина, сходным с действием антидиуретического гормона.

Скелетно-мышечная система: есть сообщения о случаях рабдомиолиза, связанных с приемом карбамазепина.

Изменения со стороны лабораторных показателей: лейкоцитоз или лейкопения, гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия и глюкозурия, повышение активности мышечной фракции креатинфосфокиназы.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Лечение основывается на клиническом состоянии пациента; показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме (для подтверждения отравления препаратом и оценки степени передозировки), промывание желудка, назначение активированного угля (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2-3 сутки и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления). Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, температуры тела, корнеальных рефлексов, функции почек и мочевого пузыря, тщательная коррекция нарушений водно-электролитного баланса.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке карбамазепином. Возможно повторное усиление симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после ее начала, что обусловлено замедленным всасыванием карбамазепина.

У маленьких детей может возникнуть потребность в обменном переливании крови.

При снижении артериального давления рекомендуется положение с приподнятым положением ног, плазмозаменители, при неэффективности рекомендуется допамин или добутамин внутривенно; при нарушениях ритма сердца лечение подбирается индивидуально; при судорогах - введение бензодиазепинов (например, диазепама), с осторожностью (из-за возможного усиления угнетения дыхания) введение других противосудорожных средств (например, фенobarбитала). При развитии гипонатриемии разведения (водной интоксикации) рекомендуется ограничение введения жидкостей и медленная внутривенная инфузия 0.9 % раствора NaCl (может способствовать предотвращению развития отека мозга).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Цитохром P4503A4 (CYP3A4) является основным изоферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное

применение препарата Зептол с ингибиторами изофермента CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению его концентрации в плазме крови и, следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта препарата. Отмена одновременно принимаемых индукторов изофермента CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и приводить к повышению его концентрации в плазме крови.

Карбамазепин является мощным индуктором изофермента CYP3A4 и других ферментных печеночных систем первой и второй фазы метаболизма лекарственных средств и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме крови.

Поскольку превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи микросомальной эпоксидгидролазы, применение карбамазепина одновременно с ингибиторами микросомальной эпоксидгидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида.

Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:

Анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен.

Противоопухолевые средства (андроген): даназол.

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

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

Противоэпилептические средства: стирипентол, вигабатрин.

Противогрибковые средства: производные азола (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол); альтернативные противоэпилептические средства могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов: терфенадин, лоратадин.

Антипсихотические средства (нейролептики): оланзапин.

Противотуберкулезные средства: изониазид.

Противовирусные средства: ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир).

Противоглаукомные средства (ингибиторы карбоангидразы): ацетазоламид.

Гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов): верапамил, дилтиазем.

Противоязвенные средства (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов): омепразол, возможно циметидин.

Миорелаксанты: оксибутирин, дантролен.

Антиагрегантные средства: тиклопидин.

Другие лекарственные средства и продукты питания: грейпфрутовый сок, никотинамид (только в высоких дозах).

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

Препараты, которые могут снизить концентрацию карбамазепина в плазме крови:

Противоэпилептические средства: фелбамат, окскарбазепин, 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, мезуксимид, фенсуксимид, и, хотя данные частично противоречивы, возможно, также клоназепам.

Противоопухолевые средства: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные средства: рифампицин.

Бронходилатирующие средства: теofilлин, аминофиллин.

Средства для лечения угревой сыпи (ретиноиды): изотретиноин.

Другие лекарственные средства и продукты питания: растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы карбамазепина.

Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме крови препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии:

При одновременном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме крови, уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов, в связи с чем следует учитывать необходимость коррекции их дозы в соответствии с клиническими рекомендациями:

Анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные препараты: бупренорфин, метадон, парацетамол (длительное применение карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) может привести к развитию гепатотоксических эффектов), феназон, трамадол.

Антибиотики группы тетрациклина: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулянты: для перорального применения (например, варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан).

Антидепрессанты: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин).

Противорвотные средства: апрепитант.

Противоэпилептические средства: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, эликарбазепин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид.

Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация мефенитоина в плазме крови может повышаться (в редких случаях).

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.

Противогрибковые средства: итраконазол, вориконазол, альтернативные противоэпилептические средства могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол.

Антигельминтные средства: празиквантел, албендазол.

Противоопухолевые средства: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус.

Антипсихотические средства (нейролептики): клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipрасидон, арипипразол, палиперидон.

Противовирусные средства: ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, ритонавир, саквинавир).

Анксиолитические средства: алпразолам, мидазолам.

Бронходилатирующие средства: теofilлин.

Контрацептивные средства: гормональные контрацептивы (необходим подбор альтернативных методов контрацепции).

Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: блокаторы «медленных» кальциевых каналов группы дигидропиридинов (фелодипин), симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин.

Сердечные гликозиды: дигоксин.

Глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон.

Средства для лечения эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессивные средства: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Средства для лечения заболеваний щитовидной железы: левотироксин натрия.

Другие лекарственные средства и продукты питания: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.

Комбинации, которые следует принимать во внимание:

При одновременном применении карбамазепина и леветирацетама в отдельных случаях отмечалось усиление токсического действия карбамазепина.

Известны сообщения об усилении гепатотоксичности, вызванной изониазидом, в тех случаях, когда он применялся одновременно с карбамазепином.

Комбинированное применение карбамазепина и лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации – даже при терапевтических концентрациях действующих веществ в плазме крови).

Одновременное применение карбамазепина с некоторыми диуретическими средствами (гидрохлоротиазидом, фуросемидом) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями.

Карбамазепин может проявлять антагонизм к действию недеполяризующих миорелаксантов (например, панкурония бромид). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует внимательно наблюдать за пациентами, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов.

Сообщалось о возникновении кровянистых выделений из влагалища в период между менструациями в случаях одновременного применения с гормональными контрацептивами (кровотечение «прорыва»). Препарат может снижать терапевтический

эффект гормональных контрацептивов вследствие индукции микросомальных ферментов печени.

Карбамазепин, также, как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя.

Одновременное применение карбамазепина и прямых антикоагулянтов для приема внутрь (например, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан) может привести к снижению концентрации перорального антикоагулянта прямого действия в плазме крови, что приводит к риску развития тромбоза. Таким образом, при необходимости одновременного применения указанных препаратов следует проявлять настороженность в отношении признаков и симптомов тромбоза.

Влияние на серологические исследования

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 флуоресцентного иммуноанализа.

Особые указания

Препарат следует принимать только под контролем врача.

Пациенты со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс и миоклонические приступы

Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах.

У пациентов со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов препарат Зептол следует отменить.

Снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов

Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинический анализ крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять содержание железа в сыворотке крови.

Необходимо довести до сведения пациента информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожи и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боль в горле, сыпь, язвы слизистой оболочки полости рта, беспричинное возникновение кровоизлияний, геморагий в виде петехий или пурпуры.

В тех случаях, когда во время лечения отмечено уменьшение содержания лейкоцитов или тромбоцитов (или тенденция к их снижению) на фоне терапии препаратом, следует внимательно наблюдать за состоянием пациента и контролировать показатели развернутого клинического анализа крови. Если выявлены признаки значительного угнетения костного мозга, препарат Зептол должен быть отменен.

Дерматологические реакции

При применении препарата очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Препарат Зептол следует немедленно отменить и подобрать альтернативную терапию в том случае, если отмечаются признаки и симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций – например, синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. При развитии тяжелых (в ряде случаев, угрожающих жизни пациента) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом. Данные реакции развивались приблизительно в 1-6 случаях на 10000 впервые принимающих препарат в странах с преимущественно европеоидным населением.

Данные ретроспективного анализа у пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, DRESS-синдром, острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) у носителя аллеля HLA-A*3101 человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина.

Частота аллеля HLA-A*3101 может отличаться у различных этнических групп: около 2-5 % у населения Европы, около 10 % - у японцев. Частота встречаемости данного аллеля у большинства населения Австралии, Азии, Африки и Северной Америки составляет менее 5 % с некоторыми исключениями (в рамках 5-12 %). Частота более 15 % установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных

жителей Северной Америки (племена Навахо и Сиу, в Мексике – Санора Сери), Южной Индии (Тамил Наду), и 10-15 % - среди других коренных жителей данных регионов.

При применении карбамазепина у возможных носителей аллеля HLA-A*3101 (например, пациентов японской национальности, европеоидов, коренных жителей Америки, латиноамериканцев, народов юга Индии и арабов) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск.

Пациентам, уже получающим терапию препаратом не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-A*3101).

По данным ретроспективного анализа применения препарата у пациентов китайской и тайской национальностей имеется корреляция между частотой развития тяжелых дерматологических реакций (например, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла) и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет 2-12 %, у тайской – около 8 %.

При применении карбамазепина у пациентов в странах Азиатского региона (Тайвань, Малайзия, Филиппины), где отмечается преимущественно распространение аллеля HLA-B*1502, было выявлено повышение частоты развития (от «очень редко» до «редко») синдрома Стивенса-Джонсона. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 составляет: среди некоторых групп населения Малайзии – более 15 %, в Тайване – 10 %, в Северном Китае – 4 %, в Корее и Индии – 2 % и 6 % соответственно.

Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной и американоидной (латиноамериканцы и индейцы) рас незначительна (<1 %).

Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллеля, по крайней мере в одной из двух хромосом почти в 2 раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в 2 раза выше частоты аллелей.

При применении карбамазепина у возможных носителей HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. Не рекомендуется проведение генотипирования у представителей национальностей, в популяции которых частота встречаемости указанного аллеля низка.

Пациентам, уже получающим терапию 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).

Показано, что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-B*1502 и отсутствие применения карбамазепина у таких пациентов снижает случаи карбамазепин-индуцированных синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла.

Однако результаты генотипирования по аллелю HLA-B*1502 не должны влиять на степень контроля за состоянием пациента и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие тяжелых поражений кожи (например, синдром Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла) возможно у пациентов, отрицательных по аллелю HLA-B*1502. Также во многих случаях у пациентов, положительных по аллелю HLA-B*1502 или HLA-A*3101 при применении препарата Зептол не отмечалось развития тяжелых кожных синдромов.

Влияние факторов, таких как доза противосудорожных лекарственных средств, комплаентность пациентов, одновременная терапия другими препаратами, сопутствующие заболевания или уровень контроля за дерматологическими реакциями, на частоту развития и распространенность тяжелых кожных реакций не установлено.

Слабо выраженные кожные реакции (например, изолированная макулезная или макулопапулезная экзантема) в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми, обычно проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. Тем не менее, поскольку дифференциальная диагностика между ранними проявлениями тяжелых кожных реакций и слабо выраженными преходящими кожными высыпаниями может быть затруднена, при развитии любых кожных реакций пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью своевременного прекращения терапии препаратом в случае ухудшения состояния больного).

Существует взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-A*3101 и развитием менее тяжелых кожных реакций (таких как, синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам, изолированная макулезная или макулопапулезная экзантема), для аллеля HLA-B*1502 такая взаимосвязь не установлена.

Реакция гиперчувствительности

При развитии гиперчувствительности к карбамазепину у пациентов могут наблюдаться различные реакции: DRESS-синдром, отсроченные полиорганные проявления гиперчувствительности с развитием лихорадки, кожной сыпи, васкулита, лимфаденопатии, псевдолимфомы, артралгии, лейкопении, эозинофилии,

гепатоспленомегалии, изменений показателей функции печени и синдрома деструкции желчных протоков с уменьшением их числа, которые могут возникнуть в любых комбинациях); также возможно поражение других внутренних органов (в т.ч. легких, почек, поджелудочной железы, миокарда, толстой кишки). В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить.

Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует проинформировать о возможности развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин приблизительно в 25-30 % случаев. Возможно развитие перекрестных реакций повышенной чувствительности между карбамазепином и ароматическими противоэпилептическими средствами (например, фенитоином, пиримидоном и фенобарбиталом).

Гипонатриемия

Развитие гипонатриемии ассоциировано с применением карбамазепина. У пациентов с уже существующими поражениями почек, связанными с низким содержанием натрия в сыворотке крови, или у пациентов, получающих одновременно лекарственные средства, снижающие содержание натрия (например, диуретики, лекарственные средства, влияющие на секрецию антидиуретического гормона), следует определять сывороточное содержание натрия до начала терапии карбамазепином. После этого содержание натрия следует определять примерно через две недели, а затем ежемесячно в течение первых трех месяцев терапии, или в соответствии с клинической необходимостью. Данные факторы риска особенно часто встречаются у пожилых пациентов. При наличии гипонатриемии ограничение потребления жидкости является важным для определения состояния при наличии клинических показаний.

Гипотиреоз

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы в сыворотке крови путем индукции микросомальных ферментов печени, что требует увеличения дозы препаратов, применяемых для заместительной терапии у пациентов с гипотиреозом. У данной категории пациентов необходим контроль функции щитовидной железы для подбора дозы препаратов заместительной терапии.

Нарушения функции печени

Перед применением препарата Зептол и в процессе лечения необходимо проводить исследование функции печени, особенно у пациентов с анамнестическими данными о заболеваниях печени, а также у пожилых пациентов. В случае усугубления уже имевшихся нарушений функции печени или при развитии активного заболевания печени препарат Зептол следует немедленно отменить.

Нарушение функции почек

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

М-холиноблокирующая активность

Препарат обладает слабой м-холиноблокирующей активностью, поэтому следует тщательно наблюдать пациента с повышенным внутриглазным давлением, гиперплазией предстательной железы и задержкой мочи при одновременном применении указанных препаратов.

Психические нарушения

Поскольку на фоне применения препарата возможно обострение латентных психических расстройств, следует обеспечить наблюдение за пожилыми пациентами с целью выявления симптоматики, такой как спутанность сознания и психомоторное возбуждение.

Суицидальное поведение или намерения

В некоторых случаях лечение противоэpileптическими препаратами сопровождалось возникновением суицидальных попыток/суицидальных намерений. Это было также подтверждено при проведении метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением противоэpileптических препаратов. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов не установлен. Необходимо тщательное наблюдение пациента относительно суицидальных мыслей/суицидального поведения и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (и ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидальных мыслей/суицидального поведения.

Эндокринологические нарушения

В связи с индукцией микросомальных ферментов печени карбамазепин может ослаблять терапевтический эффект пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены и/или прогестерон. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать альтернативные методы контрацепции во время терапии препаратом. Сообщалось о возникновении кровянистых выделений из влагалища в период между менструациями при одновременном применении карбамазепина с гормональными контрацептивами (кровотечение «прорыва»).

Беременность и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом

Применение препарата во время беременности может быть связано с риском для плода (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск.

Беременных пациенток и пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо в полной мере информировать о рисках для плода, связанных с потенциальным тератогенным эффектом карбамазепина (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата (см. подраздел *«Эндокринологические нарушения»*, а также разделы *«Взаимодействие в другими лекарственными средствами»* и *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).

Определение концентрации карбамазепина в плазме крови

Хотя взаимосвязь между дозой препарата, концентрацией карбамазепина в плазме крови, его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение концентрации карбамазепина может быть целесообразным в следующих ситуациях: при резком повышении частоты приступов, для того, чтобы проверить, принимает ли пациент препарат должным образом; во время беременности; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушения всасывания карбамазепина; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств.

Падения

Терапия препаратом может сопровождаться атаксией, головокружением, сомноленцией, гипотензией, спутанностью сознания, седацией (см. раздел *«Побочное действие»*), что, в свою очередь, может приводить к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. У пациентов с сопутствующими заболеваниями, состояниями, или получающих одновременную медикаментозную терапию препаратами, которые могут усугублять вышеуказанные эффекты, следует регулярно оценивать риск падений на фоне длительной терапии препаратом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Способность пациента, принимающего препарат Зептол, 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 нежелательных реакций, таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушение аккомодации и нарушение зрения. Поэтому при вождении автомобиля или управлении

механизмами пациенту следует проявлять осторожность.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, 400 мг.

По 10 таблеток в стрипе из алюминиевой фольги. По 3 стрипа вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India.

Производитель

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.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Survey No. 214, Plot No. 20, G.I.A. Phase - II, Piparia, Silvassa – 396 230, U.T. of Dadra & Nagar Haveli, India.

Или

Sun Pharma Laboratories Limited, 6-9, EPIP, Kartholi, Bari Brahmana, Jammu – 181133,
Jammu and Kashmir, India.

Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Суд

Сулейманов Р. Р.