

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карбамазепин-АЛСИ, 200 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карбамазепин.

Каждая таблетка содержит 200 мг карбамазепина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с риской и фаской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Карбамазепин-АЛСИ показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 4 лет для лечения:

- Эпилепсии:
 - сложных или простых парциальных эпилептических приступов (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее;
 - генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов;
 - смешанных форм эпилептических приступов;
- Острых маниакальных состояний и поддерживающей терапии биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или ослабления клинических проявлений обострения.
- Синдрома алкогольной абстиненции.
- Идиопатической невралгии тройничного нерва и невралгии тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичной и атипичной).
- Идиопатической невралгии языкоглоточного нерва.

Препарат Карбамазепин-АЛСИ, как правило, не эффективен при абсансах и миоклонус-эпилепсии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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

Эпилепсия

По возможности препарат следует применять в виде монотерапии.

Препарат не применяют при малых припадках (petit mal, абсанс) и миоклонических приступах.

Лечение начинают с небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта.

Доза карбамазепина подбирается индивидуально для достижения адекватного контроля судорожных состояний. Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации действующего вещества в плазме крови, которая обычно составляет 4–12 мкг/мл (17–50 мкмоль /л).

При добавлении препарата Карбамазепин-АЛСИ к другим принимаемым противосудорожным препаратам дозу препарата Карбамазепин-АЛСИ повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.

Для взрослых и детей старше 16 лет начальная доза карбамазепина составляет по 100–200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе по 400 мг 2–3 раза в сутки. Некоторым пациентам может потребоваться увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг.

Невралгия тройничного нерва и невралгия языкоглоточного нерва

Начальная доза для взрослых составляет 200–400 мг в сутки. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3–4 раза в сутки). Затем дозу постепенно понижают до минимальной поддерживающей.

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

Рекомендуемая начальная доза для пожилых пациентов составляет 100 мг 2 раза в сутки, затем дозу медленно повышают до разрешения болевого синдрома, что обычно достигается при дозе по 200 мг 3–4 раза в сутки. Далее следует постепенно снижать дозу до минимальной поддерживающей.

При невралгии тройничного нерва у данной категории пациентов максимальная рекомендованная доза составляет 1200 мг в сутки. При разрешении болевого синдрома

следует постепенно прекращать терапию препаратом до возникновения следующего болевого приступа.

Синдром алкогольной абстиненции

Средняя доза составляет по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней доза может быть повышена (например, до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинают с применения препарата в комбинации с препаратами, оказывающими седативное и снотворное действия (например, с клонетиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом может быть продолжено в виде монотерапии.

Острые маниакальные состояния и поддерживающее лечение аффективных (биполярных) расстройств

Суточная доза составляют 400–1600 мг. Средняя суточная доза – 400–600 мг (в 2–3 приема). При остром маниакальном состоянии дозу следует повышать довольно быстро. При поддерживающей терапии биполярных расстройств в целях обеспечения оптимальной переносимости каждое следующее повышение дозы должно быть небольшим, суточная доза увеличивается постепенно.

Прекращение приема препарата

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Учитывая лекарственные взаимодействия и особенности фармакокинетики противосудорожных препаратов, пожилым пациентам дозу препарата Карбамазепин-АЛСИ следует подбирать с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Дети

Препарат Карбамазепин-АЛСИ показан к применению у детей в возрасте от 4 лет. Основное показание для применения препарата у детей – эпилепсия.

Данную лекарственную форму препарата следует принимать для лечения тех же, что и у взрослых, форм эпилепсии у детей старше 4 лет.

У детей старше 4 лет лечение может быть начато с применения препарата Карбамазепин-АЛСИ в дозе 100 мг в сутки; дозу повышают постепенно, не более чем на 100 мг в неделю. Детям в возрасте 4 лет и младше рекомендовано принимать карбамазепин в виде других

лекарственных форм.

Поддерживающие дозы: для детей устанавливают из расчета 10–20 мг/кг массы тела в сутки (в несколько приемов).

Возраст ребенка	Суточная доза
4–5 лет	200–400 мг
6–10 лет	400–600 мг
11–15 лет	600–1000 мг
>15 лет	800–1200 мг (как для взрослых)

Максимальные дозы: для детей в возрасте <6 лет составляет 35 мг/кг в сутки, 6–15 лет – 1000 мг в сутки, >15 лет – 1200 мг в сутки.

Так как в отношении применения препарата по другим показаниям у детей достаточного количества достоверной информации нет, режим дозирования препарата рекомендовано подбирать в соответствии с возрастом и массой тела ребенка, не превышая указанные в таблице нормы.

Способ применения

Внутрь.

Препарат следует принимать внутрь, вне зависимости от приема пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Атриовентрикулярная блокада;
- Наличие в анамнезе эпизодов угнетения костномозгового кроветворения;
- Печеночные порфирии (например, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия, вариегатная порфирия);
- Применение в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО, структурное сходство с трициклическими антидепрессантами) (см. раздел 4.5.);
- Детский возраст до 4 лет (детям в возрасте 4 лет и младше рекомендовано принимать карбамазепин в виде других лекарственных форм).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с анамнестическими сведениями о заболеваниях сердца (включая декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность), печени (включая

печеночную недостаточность), почек (включая почечную недостаточность), нежелательных гематологических реакциях на другие лекарственные средства или об отмене ранее проводившегося лечения карбамазепином, терапию следует проводить только после тщательного анализа соотношения между ожидаемым эффектом лечения и возможным риском терапии с тщательным регулярным контролем состояния пациента.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов:

- с гипонатриемией разведения, гипотиреозом;
- пожилых пациентов (учитывая возможность развития взаимодействий и различную фармакокинетику противоэпилептических препаратов);
- со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс, типичный или атипичный, и миоклонических приступах (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 лактации (см. раздел 4.6.).

Препарат следует принимать только под врачебным контролем.

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

Карбамазепин обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. У пациентов со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов препарат Карбамазепин-АЛСИ следует отменить.

Снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов

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

Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны

кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, язвы в полости рта, беспричинное возникновение кровоизлияний, геморрагий в виде петехий или пурпуры.

При уменьшении количества лейкоцитов или тромбоцитов (или тенденции к уменьшению), на фоне терапии препаратом Карбамазепин-АЛСИ следует тщательно наблюдать пациента и контролировать показатели развернутого клинического анализа крови. Если выявлены признаки значительного угнетения костного мозга, препарат Карбамазепин-АЛСИ должен быть отменен.

Дерматологические реакции

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

Препарат Карбамазепин-АЛСИ следует немедленно отменить и произвести подбор альтернативной терапии в том случае, если отмечаются признаки и симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций – например, синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. При развитии тяжелых (в ряде случаев, угрожающих жизни пациента) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии карбамазепином. Данные реакции развивались приблизительно в 1–6 случаях на 10000 впервые принимающих карбамазепин 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, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), 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 встречаемости данного 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 жителей Северной Америки (племена Наваха и Сиокс, 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, пациентам японской национальности, европеоидам, коренным жителям Америки, латиноамериканцам, народам юга Индии и арабам) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять карбамазепин у носителей 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 карбамазепина (вне зависимости от наличия HLA-A*3101).

По данным ретроспективного анализа применения карбамазепина у пациентов китайской и тайской национальностей имеется корреляция между частотой развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайела и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Частота встречаемости данного аллеля 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 высокое распространение аллеля HLA-B*1502, было выявлено повышение частоты развития (от градации «очень редко» до «редко») синдрома Стивенса-Джонсона. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 составляет: на Филиппинах и среди некоторых групп населения Малайзии – более 15 %. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 в Корее и Индии составляет 2 % и 6 %, соответственно. Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у латиноамериканцев, индейцев и японцев незначительна (<1 %).

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

При применении карбамазепина у возможных носителей аллеля HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять карбамазепин 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 карбамазепином, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения карбамазепина (вне зависимости от наличия HLA-B*1502).

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

Однако, результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля за состоянием пациента и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие тяжелых поражений кожи возможно у пациентов отрицательных по данным аллелям. Также во многих случаях у пациентов, положительных по аллелям HLA-B*1502 или HLA-A*3101, при применении карбамазепина не отмечалось развития тяжелых кожных синдромов.

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

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

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

Реакции гиперчувствительности

При применении карбамазепина сообщалось о реакциях гиперчувствительности I типа (немедленного типа), включая сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек и сообщения об анафилаксии. Если у пациента развиваются эти реакции после лечения препаратом Карбамазепин-АЛСИ, прием препарата необходимо прекратить и начать альтернативное лечение.

При развитии гиперчувствительности к карбамазепину 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 Карбамазепин-АЛСИ следует немедленно отменить.

Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25–30 % случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин. Возможно развитие перекрестных реакций гиперчувствительности между карбамазепином и ароматическими противоэпилептическими препаратами (например, фенитоином, примидоном и фенobarбиталом).

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), должно определяться сывороточное содержание натрия до начала терапии карбамазепином. После этого содержание натрия следует определять примерно через две недели, а затем ежемесячно в течение первых трех месяцев терапии, или в соответствии с клинической необходимостью. Данные факторы риска особенно часто встречаются у пожилых пациентов. Если гипонатриемия наблюдается, ограничение воды является важным критерием для определения состояния при наличии клинических показаний.

Гипотиреоз

Карбамазепин может снижать концентрации 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 мониторинг функции щитовидной железы для подбора дозы препаратов заместительной терапии.

Нарушения функции печени

Перед применением препарата Карбамазепин-АЛСИ и в процессе лечения необходимо проводить исследование функции печени, особенно у пациентов, в анамнезе у которых имеются сведения о заболеваниях печени, а также пациентов пожилого возраста. В случае усиления уже имевшихся нарушений функции печени или при появлении активного заболевания печени препарат Карбамазепин-АЛСИ следует немедленно отменить.

Нарушения функции почек

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

М-холиноблокирующая активность

Карбамазепин обладает слабой м-холиноблокирующей активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи необходим постоянный контроль этого показателя.

Психические нарушения

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

Суицидальное поведение или намерения

У пациентов, получавших противосудорожные препараты по ряду показаний, отмечались случаи суицидального поведения или намерений. Результаты метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов не установлен. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за симптомами суицидального поведения и намерений и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидального поведения или намерений.

Эндокринологические нарушения

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 Карбамазепин-АЛСИ. 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 карбамазепина во время беременности может быть связано с риском для плода (см. раздел 4.6.). Применение препарата Карбамазепин-АЛСИ при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает потенциальные риски.

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 4.6.).

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата Карбамазепин-АЛСИ (см. подраздел «Эндокринологические нарушения», а также разделы 4.5. и 4.6.)

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 карбамазепином сопровождалась атаксией, головокружением, сомноленцией, гипотензией, спутанностью сознания, седацией (см. раздел 4.8.), что 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 Карбамазепин-АЛСИ.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Карбамазепин не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО. Перед применением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2

недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок (см. раздел 4.3.).

Цитохром P4503A4 (CYP3A4) является основным изоферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с препаратом ингибиторов изофермента CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может вызвать нежелательные реакции. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению его концентрации в плазме и, следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта препарата Карбамазепин-АЛСИ. Отмена одновременно принимаемых индукторов изофермента CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие, приводить к повышению концентрации карбамазепина 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 карбамазепина-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 карбамазепина-10,11-эпоксида.

Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:

- *анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты:* декстропропоксифен, ибупрофен;
- *противоопухолевые препараты (андроген):* даназол;
- *антибиотики:* макролидные (например, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин), ципрофлоксацин;
- *антидепрессанты:* возможно, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, виллоксазин;
- *противоэпилептические препараты:* стирипентол, вигабатрин;
- *противогрибковые препараты:* производные азола (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Альтернативные антиконвульсанты могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол;
- *блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов:* лоратадин, терфенадин;

- *антипсихотические препараты (нейролептики):* оланзапин;
- *противотуберкулезные препараты:* изониазид;
- *противовирусные препараты:* ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир);
- *противоглаукомные препараты (ингибиторы карбоангидразы):* ацетазоламид;
- *гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов):* верапамил, дилтиазем;
- *противоязвенные средства (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов):* возможно, омепразол, циметидин;
- *миорелаксанты:* оксибутинин, дантролен;
- *антиагрегантные препараты:* тиклопидин;
- *другие лекарственные препараты 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 и бриварацетам.

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 (см. раздел 4.2.).

Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме крови:

- *противоэпилептические препараты:* фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина) и фосфенитоин, примидон, и, хотя данные частично противоречивы, возможно, также клоназепам.
- *противоопухолевые препараты:* цисплатин или доксорубицин;
- *противотуберкулезные препараты:* рифампицин;
- *бронходилатирующие препараты:* теофиллин, аминофиллин;

- препараты для лечения угревой сыпи (*ретиноиды*): изотретиноин;
- другие лекарственные препараты и продукты питания: растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный.

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

Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве одновременной 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 дозы нижеуказанных препаратов 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 (антипирин), трамадол;
- *антибиотики группы тетрациклина*: доксициклин, рифабутин;
- *антикоагулянты*: антикоагулянты для перорального применения (например, варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан);
- *антидепрессанты*: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин, нортриптилин, кломипрамин);
- *противорвотные препараты*: апрепитант;
- *противоэпилептические препараты*: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, эсикарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация мепфенитоина в плазме крови может повышаться (в редких случаях);
- *противогрибковые препараты*: итраконазол, вориконазол. Альтернативные антиконвульсанты могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол;

- *антигельминтные препараты*: празиквантел, албендазол;
- *противоопухолевые препараты*: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус;
- *антипсихотические препараты (нейролептики)*: клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipрасидон, арипипразол, палиперидон;
- *противовирусные препараты*: ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, ритонавир, саквинавир);
- *анксиолитические препараты*: алпразолам, мидазолам;
- *бронходилатирующие препараты*: теофиллин;
- *контрацептивные препараты*: 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;
- *препараты для лечения эректильной дисфункции*: тадалафил;
- *иммунодепрессивные препараты*: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус;
- *препараты для лечения заболеваний щитовидной железы*: левотироксин натрия (см. раздел 4.4.);
- *другие лекарственные препараты и продукты питания*: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При одновременном применении карбамазепина с леветирацетамом в отдельных случаях отмечалось усиление токсического действия карбамазепина.

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

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

плазме крови).

Одновременное применение карбамазепина с некоторыми диуретическими препаратами (гидрохлортиазидом, фуросемидом) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями (см. раздел 4.4.).

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

Сообщалось о возникновении кровянистых выделений из влагалища при одновременном применении препарата с гормональными контрацептивами (кровотечение «прорыва»). Препарат может снижать эффект гормональных контрацептивов вследствие индукции микросомальных ферментов печени.

Карбамазепин, так же, как и другие психотропные препараты, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 монотерапией карбамазепином у матери, на фоне применения карбамазепина 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, микроцефалия, гипоспадия.

По данным Североамериканского регистра беременностей и регистра EURAP (Европейский и международный регистр противоэпилептических препаратов и 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 матерей (95 % ДИ 2,1–4,2), а через 1 год после рождения – 5,4 % (95 % ДИ 4,5–6,4 соответственно). Частота врожденных пороков развития у пациентов, не подвергавшихся воздействию противоэпилептических препаратов составила 1,1 % (95 % ДИ 0,35–2,5). Относительный риск (ОР) врожденных аномалий у беременных женщин, получающих карбамазепин, по сравнению с беременными женщинами, не принимающими противоэпилептические препараты, составил 2,7 % (95 % ДИ 1,01–7,0).

Данные эпидемиологического исследования указывают на повышенный риск рождения детей с малым весом для гестационного возраста (потенциально связанный с задержкой роста плода) у беременных женщин, получающих противоэпилептические препараты (включая карбамазепин) во время беременности, по сравнению с беременными женщинами с эпилепсией, не получающими лечения.

Сообщалось о нарушениях развития нервной системы (таких как задержка развития, расстройства аутистического спектра, умственная отсталость, СДВГ и др.) у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, получавшими карбамазепин отдельно или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности. Исследования, связанные с риском нарушений развития нервной системы у детей, получавших карбамазепин во время беременности, противоречивы, и риск нельзя исключить.

Клиническое значение

Следует с особой осторожностью применять препарат Карбамазепин-АЛСИ 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 пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом препарат Карбамазепин-АЛСИ следует применять в монотерапии, так как частота развития врожденных аномалий плода при применении комбинированной противоэпилептической терапии выше, чем при монотерапии данными препаратами. В зависимости от препаратов, входящих в состав комбинированной терапии, риск развития врожденных пороков может повышаться, особенно при добавлении к терапии вальпроата.

Препарат Карбамазепин-АЛСИ 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 противоэпилептические препараты усиливают этот дефицит. Это может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей, рождающихся у женщин, принимающих противоэпилептические препараты. 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 карбамазепин одновременно с другими противосудорожными препаратами. Кроме того, сообщалось также о нескольких случаях

рвоты, диареи и/или гипотрофии у новорожденных, матери которых получали карбамазепин. Возможно, эти реакции представляют собой проявления синдрома отмены у новорожденных.

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 карбамазепина у кормящих крыс в дозе 192 мг/кг в сутки отмечено замедление прибавки массы тела у потомства.

Лактация

Карбамазепин проникает в грудное молоко, где его концентрация составляет 25–60 % от концентрации в плазме крови. В связи с вышесказанным, при необходимости применения препарата Карбамазепин-АЛСИ в период грудного вскармливания следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы естественного вскармливания к возможному риску развития нежелательных реакций. Необходимо наблюдать новорожденных, получающих грудное молоко, с целью как можно более ранней диагностики нежелательных реакций (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 наблюдать таких новорожденных с целью как можно более ранней диагностики нежелательных явлений со стороны гепатобилиарной системы.

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата Карбамазепин-АЛСИ. В связи с индукцией микросомальных ферментов печени карбамазепин может ослаблять терапевтический эффект гормональных контрацептивных препаратов, содержащих эстрогены и/или прогестерон (см. разделы 4.4. и 4.5.). Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать альтернативные методы контрацепции во время терапии препаратом Карбамазепин-АЛСИ.

Влияние на репродуктивный потенциал

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Способность пациента, принимающего препарат Карбамазепин-АЛСИ, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена в следствии как самого заболевания (например, судорог), так и вследствие нежелательных реакций, таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушение аккомодации и нарушение зрения. Пациенту следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Определенные виды нежелательных реакций, например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, чувство усталости, диплопия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения карбамазепином, или при применении чрезмерно высокой первоначальной дозы карбамазепина или при лечении пожилых пациентов.

Дозозависимые нежелательные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы карбамазепина. Развитие нежелательных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки карбамазепина или значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать концентрацию активного вещества в плазме крови.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) 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 НЛР указаны в порядке уменьшения их значимости.

При оценке частоты встречаемости различных НЛР использованы следующие градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), в том числе и отдельные сообщения.

Психические нарушения: редко – галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, беспокойство, агрессия, агитация, дезориентация; очень редко – активация психоза.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – атаксия, головокружение, сомноленция; часто – диплопия, головная боль; 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 – злокачественный нейролептический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – крапивница, которая может быть тяжелой, аллергический дерматит; нечасто – эксфолиативный дерматит; редко – системная красная волчанка, кожный зуд; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона (в некоторых странах Азии классифицирован как «редко»), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), реакции фотосенсибилизации, многоформная эритема, узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, гипергидроз, алоpecia, гирсутизм.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения; часто – тромбоцитопения, эозинофилия; редко – лейкоцитоз, лимфаденопатия; очень редко – агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Во время приема препарата может развиваться агранулоцитоз и апластическая анемия. Однако, в связи с тем, что эти состояния возникают очень редко, трудно дать количественную оценку риска их возникновения. Известно, что суммарный риск развития агранулоцитоза в общей популяции, не получавшей лечения, составляет 4,7 случаев на 1 млн населения в год, а апластической анемии – 2,0 случая на 1 млн населения в год.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота; часто – сухость во рту; нечасто – диарея, запор; редко – боли в животе; очень редко – глоссит, стоматит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: 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 иммунной системы: редко – полиорганный гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и деструкцией внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка); очень редко – анафилактическая реакция,

ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

При возникновении указанных выше реакций повышенной чувствительности применение препарата должно быть прекращено.

Нарушения со стороны сердца: редко – нарушения внутрисердечной проводимости; очень редко – аритмия, АВ блокада с обмороками, брадикардия, хроническая сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца.

Нарушения со стороны сосудов: редко – артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко – циркуляторный коллапс, тромбоз, тромбоз (например, тромбоз легочной артерии).

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

Нарушения метаболизма и питания: редко – дефицит фолиевой кислоты, снижение аппетита; очень редко – острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия и смешанная 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 мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, учащенное мочеиспускание.

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 том числе нечеткость зрения); очень редко – помутнение хрусталика, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: очень редко – расстройства слуха, в том числе, шум в ушах, гиперacusis, гипacusis, изменения восприятия высоты звука.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко – мышечная слабость; очень редко – нарушение костного метаболизма (снижение в плазме крови содержания кальция и 25-гидроксиколекальциферола, 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.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – усталость.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто – повышение активности щелочной фосфатазы крови; нечасто – повышение активности трансаминаз; очень редко – повышение внутриглазного давления, повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов, изменения показателей функции щитовидной железы – снижение концентрации тироксина (свободной и связанной фракции) и трийодтиронина и повышение концентрации тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями, повышение концентрации пролактина в сыворотке крови.

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

Инфекции и инвазии: реактивация вируса простого герпеса 6 типа.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: недостаточность костного мозга.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: 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 экзентематозный пустилез, лихеноидный кератоз, онихомадезис.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: переломы костей.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение плотности костной ткани.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка проявляется обычно симптомами со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также явлениями, указанными в разделе 4.8.

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 и 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: существуют сообщения о рабдомиолизе, связанном с применением карбамазепина.

Изменения со стороны лабораторных показателей: гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия, повышение активности мышечной фракции креатинфосфокиназы.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Первоначально лечение должно основываться на клиническом состоянии пациента; показана госпитализация. Проводится определение

концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим препаратом и оценки степени передозировки.

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, применение активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, тщательная коррекция нарушений водно-электролитного баланса.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические препараты; производные карбоксамида.

Код АТХ: N03AF01

Механизм действия

Карбамазепин является дибензоазепиновым производным. 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.

Фармакодинамические эффекты

При применении в монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков), было отмечено психотропное действие карбамазепина, включавшее положительное влияние на симптомы тревоги и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. В отношении влияния карбамазепина 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 карбамазепина в отношении внимания и памяти.

Как *нейротропное средство* карбамазепин эффективен при ряде неврологических заболеваний. Так, например, при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва он предупреждает появление пароксизмальных болевых приступов.

При синдроме алкогольной абстиненции карбамазепин повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки.

У больных несахарным диабетом карбамазепин уменьшает диурез и чувство жажды.

Как *психотропное средство* карбамазепин 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.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

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

После однократного приема карбамазепина средняя максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) достигается через 12 ч. После однократного приема внутрь двух таблеток карбамазепина 200 мг, среднее значение $C_{\max}$ неизмененного активного вещества составляет около 4,5 мкг/мл. Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина.

Равновесная концентрация карбамазепина в плазме достигается в течение 1–2 недель. Время ее достижения индивидуально и зависит от степени аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукции другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, а также от состояния пациента до начала терапии, дозы

препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные индивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л).

Распределение

Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70–80 %. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле активного вещества, не связанного с белками плазмы (20–30 %). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25–60 % от его значения в плазме крови.

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Учитывая полную абсорбцию карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет 0,8–1,9 л/кг.

Биотрансформация

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. 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.

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

Элиминация

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

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).

Пациенты с нарушением функции почек и/или печени

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

Дети

У детей, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз карбамазепина из расчета на килограмм массы тела, по сравнению со взрослыми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал картофельный

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Повидон К-17

Тальк

Магния стеарат

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги печатной лакированной. По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Адрес эл. почты: info@alsi.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Карбамазепин-АЛСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.