

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

29.01.10 № 63
Реєстраційне посвідчення
№ *UA / 2579/01/01*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КАРБАМАЗЕПІН-ДАРНИЦЯ
(CARBAMAZEPINE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: carbamazepine;

1 таблетка містить карбамазепіну (у перерахуванні на 100 % суху речовину) 200 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду.
Код АТС N03A F01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Психомоторна епілепсія (при великих та малих нападах, комбінації великих нападів із психомоторними проявами, локальні форми епілепсії). Первинно- та вторинногенералізовані форми нападів з тоніко-клонічним компонентом. Як ад'ювант разом зі специфічними ліками, призначеними для терапії генералізованих форм нападів (тип абсансу).

Гострі маніакальні стани і підтримуюча терапія біполярних афективних розладів з метою профілактики загострень або ослаблення клінічних проявів загострення.

Есенціальна та зумовлена розсіяним склерозом невралгія трійчастого нерва, есенціальна глософарингеальна невралгія. Діабетична нейропатія з больовим синдромом.

Синдром абстиненції у хворих на хронічний алкоголізм (у складі комбінованої терапії), нецукровий діабет центрального генезу; полідипсія та поліурія нейрогормонального генезу.

Противоказання.

Підвищена чутливість до карбамазепіну та до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад, трициклічних антидепресантів), або до будь-якого іншого компонента препарату; атріовентрикулярна блокада; захворювання кісткового мозку; гематологічні хвороби; гостра порфірія; тяжкі порушення функції печінки, нирок, серцевої діяльності, обміну натрію; глаукома; простатит; одночасний прийом з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Спосіб застосування та дози.

Карбамазепін-Дарниця вживають внутрішньо під час прийому їжі. При лікуванні епілепсії дорослим на початку курсу приймати мінімально ефективну дозу – 100-200 мг, хворим

ОРИГІНАЛ

літнього віку – по 100 мг препарату 1-2 рази на добу. Далі дозу поступово збільшують до 400 мг 2-3 рази на добу, тобто до досягнення оптимальної добової дози в межах 800-1200 мг. У деяких випадках можуть виявитись необхідними добові дози 1600 мг або навіть 2000 мг. Добову дозу Карбамазепіну-Дарниця для дітей встановлюють із розрахунку 10-20 мг/кг маси тіла.

Для дітей віком 6-10 років добова доза препарату становить 400-600 мг (за 2-3 прийоми), для дітей віком 11-15 років – 600-1000 мг (за 2-3 прийоми).

Зазначені дози зазвичай розподіляють на 2-3 прийоми. Дітям віком старше 6 років лікування можна розпочинати із застосування 100 мг/добу; дозу підвищують поступово – кожного тижня на 100 мг. Карбамазепін-Дарниця не рекомендується застосовувати для лікування дітей віком до 6 років.

Діабетична нейропатія з больовим синдромом: середня доза Карбамазепіну-Дарниця становить по 200 мг 2-4 рази на добу.

Гострі маніакальні стани та підтримуюча терапія при біполярних афективних розладах. Діапазон доз: приблизно від 400 до 1600 мг на добу; зазвичай – від 400 до 600 мг на добу, розподілених на 2-3 окремі прийоми. При гострому маніакальному стані рекомендується швидке підвищення дози, а в рамках підтримуючої терапії при біполярних розладах рекомендовано поступове підвищення малими дозами.

При лікуванні невралгій та больових синдромів Карбамазепін-Дарниця приймають у добовій дозі 200-400 мг, яку розподіляють на 2-3 прийоми. Через 2-3 доби дозу збільшують на 100-200 мг/добу та в цій дозі приймають протягом 7-10 діб. Далі після поліпшення стану хворого дозу поступово зменшують до підтримуючої (мінімальної ефективною), яку приймають тривалий час. При синдромі абстиненції середня доза Карбамазепіну-Дарниця становить 200 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках протягом перших кількох діб дозу можна підвищувати (400 мг 3 рази на добу) та поєднувати прийом Карбамазепіну-Дарниця із седативно-гіпнотичними препаратами (клометіазол, хлордіазепоксид). Після ослаблення гострої форми можна продовжувати лікування Карбамазепіном-Дарниця як основним терапевтичним засобом – до припинення болю. При застосуванні для лікування нецукрового діабету середня доза для дорослих становить 200 мг 2-3 рази на добу, для дітей – відповідно менше, залежно від віку та ваги тіла.

Побічні реакції.

З боку центральної нервової системи та периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, атаксія, підвищена втомлюваність, загальна слабкість, мимовільні скорочення м'язів (тремор, дистонія, нервовий тік), ністагм, дискінезія м'язів обличчя, порушення рухів очима, порушення дикції, периферична нейропатія, парестезії, м'язова слабкість, парез, дефациальна дискінезія, дизартрія, хореоатетоз. Також можуть спостерігатися психотичні реакції: галюцинації, депресія, підвищена агресивність, ажитація, збудження, неспокій, сплутаність свідомості, загострення психозу, дуже рідко – злоякісний нейролептичний синдром.

З боку органів чуття: порушення смакових відчуттів, порушення акомодациї, диплопія, кон'юнктивіт, помутніння кришталика, підвищення внутрішньочного тиску, порушення слуху, шум у вухах, гіперакузія, гіпоакузія, порушення сприйняття висоти тону.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, сухість у роті, нудота, блювання, діарея, закріп, болі у животі, глоссит, стоматит, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: холестатичний гепатит, підвищення концентрації лужної фосфатази в крові, підвищення рівня трансаміназ, паренхіматозний та холестатичний гепатит, гранулематозний гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність. Дуже часто спостерігається підвищення рівня гамаглутамілтрансферази (внаслідок індукції ферменту печінки), але зазвичай не має клінічного значення.

З боку ендокринної системи: набряки, затримка рідини, збільшення ваги тіла, гіпонатріємія та зниження осмолярності плазми крові під впливом антидіуретичного гормону, що у рідкісних випадках призводить до гіпонатріємії розведення, що супроводжується блюванням, летаргією, головним болем, сплутаністю свідомості, неврологічними порушеннями. Також можуть спостерігатися підвищення рівня пролактину крові з проявленням наступних симптомів: галакторея, гінекомастія, патологічні результати досліджень щитовидної залози; зниження рівня L-тироксину (вільний тироксин, тироксин, трийодтиронін) і підвищення концентрації в крові гормонів стимуляторів щитовидної залози, порушення метаболізму у кістках (зниження концентрації кальцію у плазмі крові та 25-гідроксикальціферолу у крові), що призводить до остеомаліції, остеопорозу, підвищення рівня холестеролу у крові, включаючи ліпопротеїди високої щільності та тригліцеридів.

З боку серцево-судинної системи: набряки, порушення внутрішньосерцевої провідності, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, брадикардія, аритмія, атріовентрикулярна блокада, синкопе, циркуляторний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби серця, тромбофлебіт, тромбоемболія (наприклад, емболія легеневих судин).

З боку системи крові: лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, дефіцит фолієвої кислоти, агранулоцитоз, апластична анемія, лімфаденопатія, панцитопенія, аплазія червоних кров'яних клітин, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня шкірна порфірія, ретикулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку дихальної системи: реакції гіперчутливості (гарячка, диспное, пневмоніт, пневмонія).

З боку опорно-рухового апарату: артралгія, болі у м'язах, спазми м'язів.

З боку статевої системи: патологічний сперматогенез, статева дисфункція, імпотенція.

З боку сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (протеїнурія, альбумінурія, гематурія, олігурія, азотемія), часті сечевипускання, затримка сечі.

З боку імунної системи: мультиорганні реакції гіперчутливості сповільненого типу із наступними проявами: збільшення температури тіла, шкірні висипи, припливи, васкуліт, лімфаденопатія, псевдолімфома, лейкопенія, еозинофілія, гепатоспленомегалія та змінені показники функцій печінки (вказані прояви зустрічаються у різних комбінаціях). Також можуть спостерігатися асептичний менінгіт (з міоклонією та периферичною еозинофілією), анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

Дерматологічні порушення: висипання, алергічний дерматит, свербіж, кропив'янка, екзофоліативний дерматит, еритродермія, вовчакоподібний синдром, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакції фотосенсибілізації, мультиформна та вузликова еритема, нодозна еритема, альтерації на шкірі, порушення пігментації шкіри, пурпура, вугрі, гіпергідроз, втрата волосся, гірсутизм.

Відхилення результатів лабораторних досліджень: гіпогамаглобулінемія.

Передозування.

Отруєння карбамазепіном характеризується порушеннями з боку ЦНС, серцево-судинної системи та системи органів дихання.

З боку центральної та периферичної нервової системи: пригнічення функції ЦНС, дезорієнтація, сонливість, галюцинації, гіпотермія, дискінезія, дизартрія, гіперрефлексія (спочатку), гіпорефлексія (пізніше), міоклонус, порушення дикції, психомоторне збудження, запаморочення, атаксія, заціпеніння, ступор, занепокоєння, тремор, мимовільні рухи, судоми, кома, психомоторні розлади.

З боку органів чуття: порушення акомодатії, мідріаз, ністагм, помутніння зору.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпо- або гіпертензія, тахікардія, порушення серцевої провідності з розширенням QRS-комплексу, синкоп, зупинка серця, що супроводжується втратою свідомості.

З боку системи органів дихання: пригнічення дихального центру, набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, зниження моторики шлунка, порушення евакуаційної функції шлунка, зниження моторики товстої кишки.

З боку сечовидільної системи: затримка сечі, олігурія, анурія, затримка рідини в організмі, гіпонатріємія розведення через дію карбамазепіну подібну до ефекту антидіуретичного гормону.

Зміни з боку лабораторних показників: гіпонатріємія, метаболічний ацидоз, гіперглікемія, збільшення рівня м'язової фракції креатинінфосфокінази.

Дерматологічні порушення: почервоніння шкіри обличчя та шиї з відчуттям печіння.

Лікування. Специфічний антидот відсутній. Спочатку лікування має ґрунтуватися на клінічному стані хворого; показана госпіталізація. Проводиться визначення концентрації карбамазепіну в плазмі для підтвердження отруєння цим засобом і оцінки ступеня передозування.

Здійснюється евакуація вмісту шлунка, промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Пізня евакуація шлункового вмісту може призвести до відстроченого всмоктування і повторної появи симптомів інтоксикації у період одужання. Застосовується симптоматичне підтримуюче лікування у відділенні інтенсивної терапії, моніторингу функцій серця, пильна корекція електролітних розладів.

Особливі рекомендації. При розвитку артеріальної гіпотензії показане внутрішньовенне введення допаміну або добутаміну; при розвитку порушень ритму серця лікування підбирають індивідуально; при розвитку судом – введення бензодіазепінів (наприклад, діазепаму) або інших протисудомних засобів, наприклад, фенобарбіталу (з обережністю через підвищений ризик розвитку пригнічення дихання) або паральдегіду; при розвитку гіпонатріємії (водної інтоксикації) – обмеження введення рідини, повільна обережна внутрішньовенна інфузія 0,9 % розчину натрію хлориду. Ці заходи можуть бути корисними для запобігання набряку мозку.

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомлялося про неефективність форсованого діурезу, гемодіалізу і перитонеального діалізу.

Необхідно передбачити можливість повторного посилення симптомів передозування на 2-й і 3-й день після її початку, що зумовлено уповільненим всмоктуванням препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікування карбамазепіном вагітних жінок, які страждають на епілепсію, має здійснюватися з особливою обережністю. Слід призначати мінімальну ефективну дозу препарату та здійснювати моніторинг рівня карбамазепіну в плазмі крові.

Жінкам репродуктивного віку карбамазепін при можливості застосовують як монотерапію, оскільки частота вроджених аномалій плода у такому випадку нижча, ніж при комбінованому лікуванні протиепілептичними засобами.

У випадку коли жінка, яка отримує карбамазепін, завагітніла, або якщо питання про призначення карбамазепіну постає у період вагітності, необхідно пильно зіставити очікувані переваги терапії і можливі її ускладнення, особливо у перші три місяці вагітності.

Відомо, що діти, які народжуються у матерів, які страждають на епілепсію, частіше від інших схильні до виникнення порушень внутрішньоутробного розвитку, включаючи вади розвитку, у тому числі щілину хребта та інші вроджені аномалії, наприклад, щелепно-лицьові дефекти, кардіоваскулярні вади розвитку, гіпоспадію та аномалії розвитку різних систем організму. Повідомлялося про те, що карбамазепін, як і всі інші протиепілептичні засоби, здатний підвищувати ризик виникнення цих порушень, хоча остаточного підтвердження до цього часу немає. У будь-якому випадку карбамазепін розглядається як

препарат вибору у жінок репродуктивного віку, які змушені приймати протисудомні засоби, а також як найбезпечніший відносно плода. Пацієнткам слід надавати інформацію про можливість підвищення ризику вад розвитку і можливість пройти антенатальну діагностику.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, які пов'язують із прийомом карбамазепіну та інших протисудомних препаратів матір'ю. Відзначалося кілька випадків блювання, діареї та/або поганого апетиту в новонароджених, що пов'язуються із прийманням карбамазепіну матір'ю. Ці реакції можуть бути віднесені на рахунок синдрому абстиненції у новонароджених.

Відомо, що під час вагітності розвивається дефіцит фолієвої кислоти. Повідомлялося про те, що протиепілептичні засоби посилюють цей дефіцит. Це може сприяти збільшенню частоти уроджених дефектів у дітей, які народилися у жінок, які приймали протиепілептичні засоби. Тому до і під час вагітності рекомендується додаткове застосування фолієвої кислоти.

З метою профілактики підвищеної кровоточивості у новонароджених жінкам в останні тижні вагітності, а також новонародженим рекомендується призначати вітамін К.

Карбамазепін проникає у грудне молоко, тому слід зіставити переваги і можливі небажані наслідки за умови терапії карбамазепіном. Матері, які приймають карбамазепін, можуть годувати своїх дітей груддю, але за умови, що за дитиною буде встановлено спостереження стосовно розвитку можливих побічних реакцій (наприклад, вираженої сонливості, алергічних шкірних реакцій).

Діти.

У дітей може виникнути необхідність у застосуванні вищих доз препарату порівняно з дорослими, з розрахунку на кілограм маси тіла, через більш швидку елімінацію карбамазепіну. Таблетки можна застосовувати дітям віком старше 6 років.

Особливості застосування.

Карбамазепін слід призначати лише під медичним наглядом. Карбамазепін слід призначати лише після оцінки співвідношення користь/ризик та за умови пильного моніторингу пацієнтів із серцевими, печінковими або нирковими порушеннями, побічними гематологічними реакціями на інші препарати в анамнезі, або пацієнтів з перерваними курсами терапії карбамазепіном. Препарат зазвичай неефективний при малих нападах (*petit mal*, абсанс) та міоклонічних нападах.

Гематологічні ефекти. Із застосуванням препарату пов'язують розвиток агранулоцитозу та апластичної анемії, однак через надзвичайно низьку частоту випадків розвитку цих станів важко оцінити значущий ризик при застосуванні карбамазепіну. Загальний ризик для людей, які не отримували терапії, становить 4,7 особи/1000000 на рік для розвитку агранулоцитозу і 2 особи/1000000 на рік – для розвитку апластичної анемії.

Періодично або часто відзначається тимчасове або стійке зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів крові у зв'язку з прийомом карбамазепіну. Однак для більшості цих випадків підтверджена їх тимчасовість, і вони не свідчать про розвиток апластичної анемії або агранулоцитозу. До початку терапії та періодично під час її проведення слід здійснювати аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів (а також, можливо, кількості ретикулоцитів та рівня гемоглобіну).

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта підлягає пильному моніторингу та має здійснюватися постійний загальний аналіз крові пацієнта. Застосування карбамазепіну слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

Пацієнтів необхідно проінформувати про ранні ознаки токсичності та симптоми можливих гематологічних порушень, а також про симптоми дерматологічних та печінкових реакцій. Пацієнта слід попередити, що у випадку появи таких реакцій як жар,

ангіна, шкірні висипання, виразки в ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура, слід негайно звернутися до лікаря.

Серйозні дерматологічні реакції. Серйозні дерматологічні реакції, які включають токсичний епідермальний некроліз (ТЕН або синдром Лайелла) та синдром Стівенса-Джонсона (ССД), при застосуванні карбамазепіну виникають дуже рідко. Пацієнти з серйозними дерматологічними реакціями можуть потребувати госпіталізації, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та мати фатальний характер. Більшість випадків розвитку ССД/ТЕН відзначаються протягом перших кількох місяців лікування карбамазепіном. При розвитку ознак та симптомів, що свідчать про серйозні дерматологічні реакції (наприклад, ССД, синдром Лайелла/ТЕН), прийом карбамазепіну слід негайно припинити та призначити альтернативну терапію.

Ретроспективні дослідження у пацієнтів-китайців етнічної групи Хан продемонстрували виражену кореляцію між шкірними реакціями ССД/ТЕН, пов'язаними з карбамазепіном, та наявністю у цих пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелі (HLA)-B*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД (швидше рідко, ніж дуже рідко) характерна для деяких країн Азії (наприклад, Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B*1502. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах, у Таїланді, Гонконгу та Малайзії, приблизно 10 % – у Тайвані, майже 4 % – у Північному Китаї, приблизно від 2 % до 4 % – у Південній Азії (включаючи Індію) і менше 1 % – у Японії та Кореї. Поширення алеля (HLA)-B*1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення.

У тих пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування карбамазепіном слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то застосування карбамазепіну слід уникати, якщо тільки переваги від такого лікування значно не перевищують ризики. Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов'язані із виникненням ССД/ТЕН, у пацієнтів, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо може застосовуватися інша, альтернативна терапія. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів, серед національностей в яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг у осіб, які вже отримують карбамазепін, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності в генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

Результати генетичного скринінгу в жодному разі не повинні замінити відповідного клінічного нагляду та лікування пацієнта. Багато азійських пацієнтів, які мають ген алеля (HLA)-B*1502 та проходять курс лікування карбамазепіном, не мають ССД/ТЕН, а пацієнти будь-якої національності, які не мають алеля (HLA)-B*1502, можуть захворіти на ССД/ТЕН. Роль у розвитку та захворюваності ССД/ТЕН інших можливих чинників, таких як рівень дозування протиепілептичного препарату, комплайнс, супутні препарати, вплив інших захворювань та рівень моніторингу шкірних порушень, ще не досліджувалися.

Інші дерматологічні реакції. Можливий розвиток скороминучих і таких, що не загрожують здоров'ю, легких дерматологічних реакцій, наприклад, ізольованої макулярної або макулопапульозної екзантеми. Зазвичай вони минають через кілька днів або тижнів як при постійному дозуванні, так і після зниження дози. Разом з тим, оскільки ранні ознаки більш серйозних дерматологічних реакцій може бути дуже складно відрізнити від помірних скороминучих реакцій, пацієнт має перебувати під пильним наглядом, щоб негайно припинити застосування препарату у разі, якщо з його продовженням реакція погіршиться.

Наявність у пацієнта алеля (HLA)-B*1502 не є фактором ризику виникнення у нього менш серйозних шкірних реакцій на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

Гіперчутливість. Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи множинні реакції гіперчутливості з локалізацією у шкірі, печінці, кровотворних органах та лімфатичній системі або в інших органах, сукупно або окремо, в межах системної реакції.

Пацієнтів з реакціями гіперчутливості на карбамазепін необхідно проінформувати про те, що приблизно 25-30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбазепін.

При застосуванні карбамазепіну та фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Загалом при появі ознак та симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування карбамазепіну слід негайно припинити.

Напади. Карбамазепін слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У випадку провокування нападів застосування карбамазепіну слід негайно припинити.

Підвищення частоти нападів може мати місце під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

Функція печінки. Під час терапії препаратом необхідно проводити оцінку функції печінки на вихідному рівні та періодичні оцінки цієї функції протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. При загостренні порушень функції печінки або пацієнтам з активною фазою захворювання печінки необхідно негайно припинити прийом препарату.

Функція нирок. Рекомендується проводити оцінку функції нирок та визначення рівня азоту сечовини крові на початку та періодично протягом курсу терапії.

Антихолінергічні ефекти. Карбамазепін виявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском мають перебувати під пильним наглядом під час терапії.

Психічні ефекти. Слід пам'ятати про ймовірність активізації латентного психозу, а у пацієнтів літнього віку – сплутаності свідомості або збудженості.

Ендокринні ефекти. Були зареєстровані випадки проривних кровотеч у жінок, які отримували карбамазепін у комбінації з гормональними протизаплідними засобами. Оскільки карбамазепін може негативно впливати на ефективність гормональних контрацептивів, жінкам репродуктивного віку слід порадишити розглянути можливість застосування альтернативних форм контрацепції під час застосування препарату. Через індукцію ферментів печінки карбамазепін може стати причиною зниження терапевтичного ефекту препаратів естрогенів та/або прогестерону (тобто перешкоджати ефективній контрацепції).

Моніторинг рівня препарату у плазмі крові. Незважаючи на те, що кореляція між дозуванням та рівнем карбамазепіну у плазмі крові, а також між рівнем карбамазепіну у плазмі крові та клінічною ефективністю і переносимістю недостовірною, моніторинг рівня препарату у плазмі крові може бути доцільним у таких випадках: при раптовому підвищенні частоти нападів, перевірці комплайнсу пацієнта, при вагітності, при лікуванні дітей та підлітків; при підозрі на порушення абсорбції, при підозрюваній токсичності та при застосуванні більше одного препарату.

Зниження дози та відміна препарату. Раптова відміна карбамазепіну може спровокувати напади. При необхідності раптової відміни терапії препаратом у пацієнтів з епілепсією, перехід на новий протиепілептичний препарат має відбуватися на фоні терапії відповідним лікарським препаратом (наприклад, діазепам внутрішньовенно, ректально, або фенітоїн внутрішньовенно).

Переведення хворого з прийому таблеток на прийом таблеток ретард. Клінічний досвід показує, що у деяких хворих при застосуванні таблеток ретард може виникнути необхідність у підвищенні дози препарату.

Враховуючи лікарські взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози карбамазепіну слід підбирати з обережністю.

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін, до швидкої реакції, особливо на початку терапії або в період підбору дози, може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення і сонливості. Тому під час лікування препаратом слід утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 може спричинити підвищення концентрації карбамазепіну у плазмі крові, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну в сироватці крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

Карбамазепін є потужним індуктором CYP3A4 та інших ферментних систем фази I та фази II в печінці, тому може знижувати концентрації інших препаратів у плазмі крові, які переважно метаболізуються CYP3A4 шляхом індукції їхнього метаболізму.

Людська мікосомальна епоксид-гідролаза являє собою фермент, відповідальний за утворення 10,11-трансдіол-похідних із карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне призначення інгібіторів людської мікосомальної епоксид-гідролази може призвести до підвищення концентрацій карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призводити до появи небажаних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія), то дозування карбамазепіну необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з такими препаратами:

аналгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

Антибіотики: макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин, тролеандоміцин, йозаміцин, кларитроміцин).

Антидепресанти: можливо, дезипрамін, флуоксетин, флувоксамін, нефазодон, пароксетин, тразодон, вілоксазин.

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

Протигрибкові засоби: азоли (наприклад, ітраконазол, кетоназол, флуконазол, вориконазол).

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

Противірусні препарати: інгібітори протеази для ВІЛ (наприклад, ритонавір).

Інгібітори карбоангідази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань ШКТ: можливо циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксібутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

Інші речовини: грейпфрутовий сік, нікотинамід (у дорослих, тільки у високих дозах).

Препарати, які можуть підвищувати рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові.

Оскільки підвищений рівень активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові може спричинити розвиток побічних реакцій (наприклад, запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію), дозування карбамазепіну необхідно відповідно коригувати та/або контролювати рівень препарату у плазмі крові, якщо карбамазепін приймають одночасно з такими препаратами: локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валноктамід та валпромід.

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Може виникнути необхідність у корекції дози карбамазепіну при одночасному застосуванні з такими препаратами:

протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, фенсуксимід, фенітоїн та фосфенітоїн, примідон та клоназепам (хоча дані щодо нього суперечливі).

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

Взаємодія з іншими речовинами: препарати лікарських трав, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Вплив карбамазепіну на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Можливе виникнення необхідності корекції дозування нижче наведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

Анальгетики, протизапальні препарати: метадон, парацетамол, феназон (антипірин), трамадол.

Антибіотики: доксициклін.

Антикоагулянти: пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин, фенпрокоумон, дикумарол та аценокумарол).

Антидепресанти: бупропіон, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, клеміпрамін). Карбамазепін не рекомендується застосовувати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (MAO); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору MAO (щонайменше за два тижні або раніше, якщо це дозволяють клінічні обставини).

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамаат, вальпроєва кислота, зонісамід. Повідомлялось як про підвищення рівня фенітоїну у плазмі крові внаслідок дії карбамазепіну, так і про його зниження та про поодинокі випадки збільшення рівня мефенітоїну у плазмі крові.

Противірусні препарати: ітраконазол.

Антигельмінтні препарати: празиквантел.

Протипухлинні препарати: іматиніб.

Нейролептичні препарати: клозапін, галоперидол та бромперидол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, зипразидон.

Противірусні препарати: інгібітори протеази для лікування ВІЛ (наприклад, індинавір, ритонавір, саквінавір).

Анксиолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

Контрацептивні препарати: гормональні контрацептиви (слід розглянути можливість застосування альтернативних методів контрацепції).

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад, фелодипін, дигоксин.

Кортикостероїди: наприклад, преднізолон, дексаметазон.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Взаємодія з іншими препаратами: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони.

Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.

Одночасне застосування карбамазепіну та леветирацетаму може призвести до посилення токсичності карбамазепіну.

Одночасне застосування карбамазепіну та ізоніазиду може призвести до посилення гепатотоксичності ізоніазиду.

Одночасне застосування карбамазепіну і препаратів літію або метоклопраміду, а також карбамазепіну і нейролептиків (галоперидол, тіорідазин) може призвести до посилення побічних неврологічних ефектів (у випадку останньої комбінації – навіть за умови терапевтичних рівнів у плазмі крові).

Комбінована терапія карбамазепіном та деякими діуретиками (гідрохлортіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

Карбамазепін може антагонізувати ефекти недеполяризуючих м'язових релаксантів (наприклад, панкуронію). Може виникнути необхідність підвищення доз цих препаратів, а пацієнти потребують пильного моніторингу через можливість швидшого, ніж очікується, завершення нейро м'язової блокади.

Карбамазепін, як і інші психотропні препарати, може знижувати переносимість алкоголю, тому пацієнтам рекомендовано утримуватися від вживання алкоголю.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Як протисудомний засіб Карбамазепін-Дарниця ефективний при фокальних (парціальних) судомних нападах (простих і комплексних), що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, при генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типів нападів.

У клінічних дослідженнях при застосуванні карбамазепіну як монотерапії у пацієнтів з епілепсією (особливо у дітей і підлітків) була відзначена психотропна дія препарату, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням дратівливості та агресивності. За даними ряду досліджень, вплив карбамазепіну на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або сумнівним, або негативним. В інших дослідженнях був відзначений позитивний вплив препарату на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам'ятовування.

Як нейротропний засіб Карбамазепін-Дарниця ефективний при деяких неврологічних захворюваннях: так, наприклад, він запобігає больовим нападам при ідіопатичній і вторинній невралгії трійчастого нерва. Крім того, Карбамазепін-Дарниця застосовують для полегшення нейрогенного болу при різних станах, у тому числі при сухотці спинного мозку, посттравматичних парестезіях і постгерпетичній невралгії. При синдромі алкогольної абстиненції Карбамазепін-Дарниця підвищує поріг судомної готовності (який при цьому стані знижений) і зменшує вираженість клінічних проявів синдрому, таких як збудливість, тремор, порушення ходи. У хворих на нецукровий діабет центрального генезу Карбамазепін-Дарниця зменшує діурез і відчуття спраги.

Підтверджено, що як психотропний засіб карбамазепін ефективний при афективних порушеннях, а саме: для лікування гострих маніакальних станів, для підтримуючого лікування біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як монотерапія,

так і в комбінації з нейролептичними засобами, антидепресантами або препаратами літію), при психозах, маніакальних психозах, при яких він застосовується у комбінації з нейролептиками, а також при гострій поліморфній психозі (rapid cycling episodes). Механізм дії карбамазепіну – активної речовини препарату Карбамазепін-Дарниця – з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Встановлено, що головним механізмом дії препарату є запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполаризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату в основному зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, у той час як антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після прийому таблеток карбамазепін всмоктується майже повністю, хоча і дещо повільно. Після разового прийому таблетки максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 12 годин. Не відзначається клінічно значущих відмінностей у ступені всмоктування активної речовини після застосування різних лікарських форм препарату для прийому внутрішньо. Після одноразового прийому внутрішньо 400 мг карбамазепіну середнє значення C_{max} незміненої активної речовини досягає близько 4,5 мкг/мл.

Прийом їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування карбамазепіну.

Рівноважні концентрації препарату у плазмі крові досягаються в межах 1-2 тижнів, що залежить від індивідуальних особливостей метаболізму (аутоіндукція ферментних систем печінки карбамазепіном, гетероіндукція іншими лікарськими засобами, які застосовуються одночасно), а також від стану хворого, дози препарату і тривалості лікування. Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості хворих ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрації карбамазепіну-10,11-епоксиду (фармакологічно активного метаболіту) досягають майже 30 % порівняно з концентраціями карбамазепіну.

Розподіл. За умови повної абсорбції карбамазепіну уявний об'єм розподілу становить від 0,8 до 1,9 л/кг. Карбамазепін проникає крізь плацентарний бар'єр. Зв'язування карбамазепіну з білками плазми крові становить 70-80 %. Концентрація незміненого карбамазепіну у спинномозковій рідині і слині пропорційна частці незв'язаної з білками активної речовини (20-30 %). Концентрація карбамазепіну у грудному молоці становить 25-60 % від його рівня у плазмі крові.

Метаболізм. Карбамазепін метаболізується в печінці переважно епоксидним шляхом, внаслідок чого утворюються основні метаболіти – 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат з глюкуроною кислотою. Основним ізоферментом, який забезпечує біотрансформацію карбамазепіну на карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4. Внаслідок цих метаболічних реакцій утворюється також і «малий» метаболіт 9-гідроксиметил-10-карбамоїлакридан. Після одноразового перорального застосування карбамазепіну приблизно 30 % активної речовини визначається в сечі у вигляді кінцевих продуктів епоксидного метаболізму. Інші важливі шляхи біотрансформації карбамазепіну призводять до утворення різноманітних моногідроксилатних похідних, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється за участю уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT2B7).

Виведення. Після одноразового прийому препарату внутрішньо період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить в середньому 36 годин, а після повторного прийому препарату – в середньому 16-24 годин (внаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки) залежно від тривалості лікування. У пацієнтів, які одночасно приймають інші

препарати, що індукують ту ж саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить, у середньому 9-10 годин. Середній період напіввиведення метаболіту 10,11-епоксиду з плазми крові становить приблизно 6 годин після разового перорального прийому препарату.

Після разового перорального прийому карбамазепіну у дозі 400 мг 72 % прийнятої дози виводиться із сечею, а 28 % – з калом. Майже 2 % від прийнятої дози виводиться з сечею в незміненому вигляді і приблизно 1 % – у вигляді фармакологічно активного метаболіту 10,11-епоксиду.

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Немає даних, які свідчили б про те, що фармакокінетика карбамазепіну змінюється у пацієнтів літнього віку (порівнянно з дорослими особами молодого віку).

Пацієнти з порушеною функцією нирок або печінки. Даних про фармакокінетику карбамазепіну у пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки поки що немає.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з кремувато-рожевим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 або 5 контурних чарункових упаковок в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

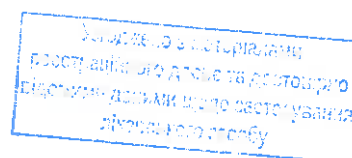
Виробник.

ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.



УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
29.01.10 № 63
Регистрационное удостоверение
№ UA / 2579 / 01 / 01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
КАРБАМАЗЕПИН-ДАРНИЦА
(CARBAMAZEPINE-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: carbamazepine;

1 таблетка содержит карбамазепина (в пересчете на 100 % сухое вещество) 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Фармакотерапевтическая группа. Противозепилептические средства. Производные карбоксиамида. Код АТС N03A F01.

Клинические характеристики.

Показания.

Психомоторная эпилепсия (при больших и малых припадках, комбинации больших припадков с психомоторными проявлениями, локальные формы эпилепсии). Первично- и вторичногенерализованные формы припадков с тонико-клоническим компонентом. Как адьювант вместе со специфическими лекарствами, назначенными для терапии генерализованных форм припадков (тип абсанса).

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или ослабления клинических проявлений обострения.

Эссенциальная и обусловленная рассеянным склерозом невралгия тройничного нерва, эссенциальная глоссофарингеальная невралгия. Диабетическая нейропатия с болевым синдромом.

Синдром абстиненции у больных хроническим алкоголизмом (в составе комбинированной терапии), несахарный диабет центрального генеза, полидипсия и полиурия нейрогормонального генеза.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к карбамазепину или к подобным в химическом отношении препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или к какому-либо другому компоненту препарата; атриовентрикулярная блокада; заболевания костного мозга; гематологические болезни; острая порфирия; тяжелые нарушения функции печени, почек, сердечной деятельности, обмена натрия; глаукома; простатит; одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Способ применения и дозы.

Карбамазепин-Дарница принимают внутрь во время приема пищи. При лечении эпилепсии взрослым в начале курса принимать минимально эффективную дозу – 100-200 мг, больным пожилого возраста – по 100 мг препарата 1-2 раза в сутки. Далее

ОРИГИНАЛ

дозу постепенно увеличивают до 400 мг 2-3 раза в сутки, то есть до достижения оптимальной суточной дозы в пределах 800-1200 мг. В некоторых случаях могут оказаться необходимыми суточные дозы 1600 мг или даже 2000 мг. Суточную дозу Карбамазепина-Дарница для детей устанавливают из расчета 10-20 мг/кг массы тела.

Для детей в возрасте 6-10 лет суточная доза препарата составляет 400-600 мг (за 2-3 приема), для детей в возрасте 11-15 лет – 600-1000 мг (за 2-3 приема).

Указанные дозы обычно разделяют на 2-3 приема. Детям в возрасте старше 6 лет лечение можно начинать с применения дозы 100 мг/добу; дозу повышают постепенно – каждую неделю на 100 мг. Карбамазепин-Дарница не рекомендуется применять для лечения детей в возрасте до 6 лет.

Диабетическая нейропатия с болевым синдромом: средняя доза Карбамазепина-Дарница составляет по 200 мг 2-4 раза в сутки.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах. Диапазон доз: приблизительно от 400 до 1600 мг в сутки; как правило – от 400 до 600 мг в сутки, разделенных на 2-3 отдельных приема. При остром маниакальном состоянии рекомендуется быстрое повышение дозы, а в рамках поддерживающей терапии при биполярных расстройствах рекомендовано постепенное повышение малыми дозами.

При лечении невралгий и болевых синдромов Карбамазепин-Дарница принимают в суточной дозе 200-400 мг, которую делят на 2-3 приема. Через 2-3 суток дозу увеличивают на 100-200 мг/сутки и в этой дозе принимают в течение 7-10 суток. Далее после улучшения состояния больного дозу постепенно уменьшают до поддерживающей (минимальной эффективной), которую принимают длительное время. При синдроме абстиненции средняя доза Карбамазепина-Дарница составляет 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких суток дозу можно повышать (400 мг 3 раза в сутки) и объединять прием Карбамазепина-Дарница с седативно-гипнотическими препаратами (кломептазол, хлордиазепоксид). После ослабления острой формы возможно продолжать лечение Карбамазепином-Дарница как основным терапевтическим средством – до прекращения боли. При применении для лечения несахарного диабета средняя доза для взрослых составляет 200 мг 2-3 раза в сутки, для детей – соответственно меньше, в зависимости от возраста и массы тела.

Побочные реакции.

Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, атаксия, повышенная утомляемость, непроизвольные сокращения мышц (тремор, дистония, нервный тик), нистагм, дискинезия мышц лица, нарушение движений глазами, нарушение дикции, периферическая нейропатия, парестезии, мышечная слабость, парез, дефациальная дискинезия, дизартрия, хореоатетоз. Также могут наблюдаться психотические реакции: галлюцинации, депрессия, повышенная агрессивность, агитация, возбуждение, беспокойство, спутанность сознания, обострение психоза, очень редко – злокачественный нейролептический синдром.

Со стороны органов чувств: нарушение вкусовых ощущений, нарушение аккомодации, диплопия, конъюнктивит, помутнение хрусталика, повышение внутриглазного давления, нарушение слуха, шум в ушах, гиперacusis, гипоacusis, нарушение восприятия высоты тона.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе, глоссит, стоматит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: холестатический гепатит, повышение концентрации щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня трансаминаз, паренхиматозный и холестатический гепатит, гранулематозный гепатит, желтуха, печеночная недостаточность. Очень часто наблюдается повышение уровня

гаммаглутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени), но как правило не имеет клинического значения.

Со стороны эндокринной системы: отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы крови под влиянием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к гипонатриемии разведения, что сопровождается рвотой, летаргией, головной болью, спутанностью сознания, неврологическими нарушениями. Также могут наблюдаться повышения уровня пролактина крови с проявлением следующих симптомов: галакторея, гинекомастия, патологические результаты исследований щитовидной железы; снижение уровня L-тироксина (свободный тироксин, тироксин, трийодтиронин) и повышение концентрации в крови гормонов стимуляторов щитовидной железы, нарушение метаболизма в костях (снижение концентрации кальция в плазме крови и 25-гидрокальциферола в крови), что приводит к остеомалации, остеопорозу, повышению уровня холестерина в крови, включая липопротеиды высокой плотности и триглицеридов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, нарушения внутрисердечной проводимости, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, брадикардия, аритмия, атриовентрикулярная блокада, синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца, тромбоз, тромбоз эмболия (например, эмболия легочных сосудов).

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, дефицит фолиевой кислоты, агранулоцитоз, апластическая анемия, лимфаденопатия, панцитопения, аплазия красных кровяных клеток, анемия, мегалобластная анемия, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя кожная порфирия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: реакции гиперчувствительности (лихорадка, диспноэ, пневмонит, пневмония).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгии, боли в мышцах, спазмы мышц.

Со стороны половой системы: гинекомастия, патологический сперматогенез, половая дисфункция, импотенция.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (протеинурия, альбуминурия, гематурия, олигурия, азотемия), частые мочеиспускания, задержка мочи.

Со стороны иммунной системы: мультиорганные реакции гиперчувствительности замедленного типа со следующими проявлениями: повышение температуры тела, кожные высыпания, приливы, васкулит, лимфаденопатия, псевдолимфома, лейкопения, эозинофилия, гепатоспленомегалия и измененные показатели функции печени (указанные проявления встречаются в разных комбинациях). Также могут наблюдаться: асептический менингит (с миоклонией и периферической эозинофилией), анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Дерматологические нарушения: высыпания, аллергический дерматит, зуд, крапивница, эксфолиативный дерматит, эритродермия, волчаночноподобный синдром, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, мультиформная узелковая эритема, нодозная эритема, альтерации на коже, нарушение пигментации кожи, пурпура, угри, гипергидроз, потеря волос, гирсутизм.

Отклонения результатов лабораторных исследований: гипогаммаглобулинемия.

Передозировка.

Отравление карбамазепином характеризуется нарушениями со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы и систем органов дыхания.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: угнетение функции ЦНС, дезориентация, сонливость, галлюцинации, гипотермия, дискинезия, дизартрия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позднее), миоклонус, нарушения дикции, психомоторное возбуждение, головокружение, атаксия, оцепенение, ступор, беспокойство, тремор, произвольные движения, судороги, кома, психомоторные расстройства.

Со стороны органов чувств: нарушение аккомодации, мидриаз, нистагм, помутнение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипо- или гипертензия, тахикардия, нарушение сердечной проводимости с расширением QRS-комплекса, синкоп, остановка сердца, что сопровождается потерей сознания.

Со стороны системы органов дыхания: угнетение дыхательного центра, отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, снижение моторики желудка, нарушение эвакуационной функции желудка, снижение моторики толстой кишки.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, олигурия, анурия, задержка жидкости организме, гипонатриемия разведения благодаря действию карбамазепина похожему на эффект антидиуретического гормона.

Изменения со стороны лабораторных показателей: гипонатриемия, метаболический ацидоз, гипергликемия, увеличение уровня мышечной фракции креатининфосфокиназы.

Дерматологические нарушения: покраснение кожи лица и шеи с ощущением жжения.

Лечение. Специфический антидот отсутствует. Вначале лечение должно основываться на клиническом состоянии больного; показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки.

Производится 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 функции сердца, тщательная коррекция электролитных расстройств.

Особые рекомендации. При развитии артериальной гипотензии показано внутривенное введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение подбирают индивидуально; при развитии судорог – введение бензодиазепинов (например, диазепам) или других противосудорожных средств, например, фенобарбитала (с осторожностью ввиду повышенного риска развития угнетения дыхания) или паральдегида; при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) – ограничение введения жидкости, медленная, осторожная внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. Эти мероприятия могут быть полезными для предотвращения отека мозга.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза, гемодиализа и перитонеального диализа.

Необходимо предвидеть возможность повторного усиления симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после ее начала, что обусловлено замедлением всасывания препарата.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Лечение карбамазепином беременных женщин, которые страдают эпилепсией, должно осуществляться с особенной осторожностью. Необходимо назначать минимальную эффективную дозу препарата и проводить мониторинг уровня карбамазепина в плазме крови.

Женщинам репродуктивного возраста карбамазепин по возможности применяют как монотерапию, поскольку частота врожденных аномалий плода в таком случае ниже, чем при комбинированном лечении противоэпилептическими средствами.

В случае если женщина, принимающая карбамазепин, забеременела или, если вопрос о назначении препарата возникает в период беременности, необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможные ее осложнения, особенно в первые три месяца беременности.

Известно, что дети, которые рождаются у матерей, страдающих эпилепсией, чаще других склонны к возникновению нарушений внутриутробного развития, включая пороки развития, в том числе щель позвоночника и другие врожденные аномалии, например, челюстно-лицевые дефекты, кардиоваскулярные аномалии развития, гипоспадию и аномалии развития разных систем организма. Сообщалось о том, что карбамазепин, как и все другие противосудорожные препараты, способен повышать риск возникновения этих нарушений, хотя окончательного подтверждения этого нет. В любом случае карбамазепин рассматривается как препарат выбора у женщин репродуктивного возраста, вынужденных принимать противосудорожные средства, а также, как наиболее безопасный относительно плода. Пациенткам следует предоставлять информацию о возможности повышения риска аномалий развития и возможности пройти антенатальную диагностику.

Известны несколько случаев судорог и/или угнетения дыхания у новорожденных, которые связывают с приемом карбамазепина и других противосудорожных препаратов матерью. Отмечалось несколько случаев рвоты, диареи и/или плохого аппетита у новорожденных, которые связывают с приемом карбамазепина матерью. Эти реакции могут быть отнесены на счет синдрома абстиненции у новорожденных.

Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Сообщалось о том, что противосудорожные препараты усиливают этот дефицит. Это может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей, рожденных у женщин, которые принимали противосудорожные препараты. Поэтому до и во время беременности рекомендуется дополнительное применение фолиевой кислоты.

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

Карбамазепин проникает в грудное молоко, поэтому следует сопоставить преимущества и возможные неблагоприятные последствия при условии терапии карбамазепином. Матери, которые принимают карбамазепин, могут кормить своих детей грудью, но с условием, что за ребенком будет установлено наблюдение относительно развития возможных побочных реакций (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций).

Дети.

У детей может возникнуть необходимость в применении больших доз препарата в сравнении с взрослыми, из расчета на килограмм массы тела, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина. Таблетки можно применять детям в возрасте старше 6 лет.

Особенности применения.

Карбамазепин следует назначать только под медицинским наблюдением. Карбамазепин следует назначать только после оценки соотношения польза/риск и при условии тщательного мониторинга пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие препараты в анамнезе, или пациентов с прерванными курсами терапии карбамазепином. Препарат обычно неэффективен при малых приступах (*petit mal*, абсанс) и миоклонических приступах.

Гематологические эффекты. С применением препарата связывают развитие агранулоцитоза и апластической анемии, однако ввиду чрезвычайно низкой частоты случаев развития этих состояний трудно оценить значимый риск при применении

карбамазепина. Общий риск для людей, которые не получали терапии, составляет 4,7 человека/1000000 в год для развития агранулоцитоза и 2 человека/1000000 в год – для развития апластической анемии.

Периодически или часто отмечается временное или стойкое снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов крови в связи с приемом карбамазепина. Однако для большинства этих случаев подтвержден их временный характер, и они не свидетельствуют о развитии апластической анемии или агранулоцитоза. До начала терапии и периодически во время ее проведения следует проводить анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов значительно снижается во время терапии, состояние пациента подлежит тщательному мониторингу и должен проводиться постоянный общий анализ крови пациента. Применение карбамазепина следует прекратить при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Пациентов необходимо проинформировать о ранних признаках токсичности и симптомах возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакций. Пациента следует предупредить, что в случае появления таких реакций как жар, ангина, кожные высыпания, язвы в ротовой полости, синяки, которые легко возникают, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура, следует немедленно обратиться к врачу.

Серьезные дерматологические реакции. Серьезные дерматологические реакции, которые включают токсический эпидермальный некролиз (ТЭН или синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении карбамазепина возникают очень редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями могут потребовать госпитализации, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь фатальный характер. Большинство случаев развития ССД/ТЭН отмечаются на протяжении первых нескольких месяцев лечения карбамазепином. При развитии признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например, ССД, синдром Лайелла/ТЭН), прием карбамазепина следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

Ретроспективные исследования у пациентов-китайцев этнической группы Хан продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллели (HLA)-B*1502. Большая частота сообщений о развитии ССД (скорее редко, чем очень редко) характерна для некоторых стран Азии (например, Тайвань, Малазия и Филиппины), где среди населения превалирует аллель (HLA)-B*1502. Количество носителей этой аллели среди населения Азии составляет более 15 % на Филиппинах, в Тайланде, Гонконге и Малазии, приблизительно 10 % - на Тайване, почти 4 % – в Северном Китае, приблизительно от 2 % до 4 % – в Южной Азии (включая Индию) и менее 1 % – в Японии и Корее. Распространение аллели (HLA)-B*1502 является незначительной среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения.

У тех пациентов, которые рассматриваются как таковые, что генетически принадлежат к группам риска, перед началом лечения карбамазепином следует проводить тестирование на присутствие аллели (HLA)-B*1502. Если анализ пациента на присутствие аллели (HLA)-B*1502 даст позитивный результат, то применения карбамазепина следует избегать, если только преимущества от такого лечения значительно не превышают риски. Аллель (HLA)-B*1502 может быть фактором риска развития ССД/ТЭН у пациентов-китайцев, которые получают другие противосудорожные средства, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН, у пациентов, которые имеют аллель (HLA)-B*1502, если может применяться другая,

альтернативная терапия. Как правило, не рекомендуется проводить генетический скрининг пациентов, среди национальностей у которых низок коэффициент аллели (HLA)-B*1502. Как правило, не рекомендуется проводить скрининг у лиц, которые уже получают карбамазепин, поскольку риск возникновения ССД/ТЭН значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллели (HLA)-B*1502.

Результаты генетического скрининга ни в коем случае не должны заменять соответствующего клинического надзора и лечения пациента. Много азиатских пациентов, которые имеют ген аллели (HLA)-B*1502 и проходят курс лечения карбамазепином, не имеют ССД/ТЭН, а пациенты какой-либо национальности, которые не имеют аллели (HLA)-B*1502, могут заболеть ССД/ТЭН. Роль в развитии и заболеваемости ССД/ТЭН других возможных причин, таких как, уровень дозирования противосудорожного препарата, комплаинс, сопутствующие препараты, влияние других заболеваний и уровень мониторинга кожных нарушений, еще не исследовались.

Другие дерматологические реакции. Возможно развитие быстропреходящих и таких, которые не угрожают здоровью, легких дерматологических реакций, например, изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Как правило, они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании, так и после снижения дозы. Вместе с тем, поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций могут быть очень сложно отличимы от умеренных быстропреходящих реакций, пациент должен находиться под тщательным надзором, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если при его продолжении реакция ухудшится.

Наличие у пациента аллели (HLA)-B*1502 не является фактором риска возникновения у него менее серьезных кожных реакций на карбамазепин, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным препаратам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

Гиперчувствительность. Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая множественные реакции гиперчувствительности с локализацией в коже, печени, кроветворных органах и лимфатической системе или в других органах, в совокупности или отдельно в рамках системной реакции.

Пациентов с реакциями гиперчувствительности к карбамазепину необходимо проинформировать о том, что приблизительно 25-30 % таких пациентов также могут иметь реакции гиперчувствительности к окскарбазепину.

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

В целом при появлении признаков и симптомов, которые указывают на гиперчувствительность, применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

Приступы. Карбамазепин следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, которые включают абсансы (типичные или нетипичные). При таких обстоятельствах препарат может провоцировать приступы. В случае провоцирования приступов применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

Повышение частоты приступов может иметь место во время перехода от пероральных форм препарата к суппозиториям.

Функция печени. Во время терапии препаратом необходимо проводить оценку функции печени на выходящем уровне и периодические оценки этой функции на протяжении терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов преклонного возраста. При обострении нарушений функции печени или у пациентов с активной фазой заболевания печени необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Функция почек. Рекомендуется проводить оценку функции почек и определение уровня азота мочевины крови в начале и периодически на протяжении курса терапии.

Антихолинергические эффекты. Карбамазепин проявляет умеренную антихолинергическую активность. Таким образом, пациенты с повышенным

внутриглазным давлением должны пребывать под тщательным наблюдением во время терапии.

Психические эффекты. Следует помнить о вероятности активизации латентного психоза, а у пациентов преклонного возраста – спутанности сознания или возбуждения.

Эндокринные эффекты. Были зарегистрированы случаи прорывных кровотечений у женщин, которые получали Карбамазепин в комбинации с гормональными противозачаточными средствами. Поскольку Карбамазепин может негативно повлиять на эффективность гормональных контрацептивов, женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать рассмотреть возможность применения альтернативных форм контрацепции во время применения препарата. Ввиду индукции ферментов печени Карбамазепин может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогенов и/или прогестерона (то есть препятствовать эффективной контрацепции).

Мониторинг уровня препарата в плазме крови. Несмотря на то, что корреляция между дозированием и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью недостоверна, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в таких случаях: при внезапном увеличении частоты приступов, проверке комплайенса пациента, при беременности, при лечении детей и подростков, при подозрении на нарушения абсорбции, при подозреваемой токсичности и при применении более одного препарата.

Снижение дозы и отмена препарата. Внезапная отмена карбамазепина может спровоцировать приступы. При необходимости внезапной отмены терапии препаратом у пациентов с эпилепсией, переход на новый противоэпилептический препарат должен осуществляться на фоне терапии соответствующим лекарственным препаратом (например, диазепам внутривенно, ректально или фенитоин внутривенно).

Перевод больного с приема таблеток на прием таблеток ретард. Клинический опыт свидетельствует, что у некоторых больных при применении таблеток ретард может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата.

Учитывая лекарственные взаимодействия и разную фармакокинетику противоэпилептических препаратов, пациентам преклонного возраста дозы карбамазепина следует подбирать с осторожностью.

Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способность пациента, принимающего карбамазепин, к быстрой реакции, особенно в начале лечения или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружения и сонливости. Поэтому во время лечения препаратом следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, катализирующим образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может вызывать повышение концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

Карбамазепин является мощным индуктором CYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II в печени, поэтому может снижать концентрации других препаратов в плазме крови, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4 путем индукции их метаболизма.

Человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиол-производных карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное назначение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксид-гидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови.

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может приводить к появлению нежелательных реакций (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), то дозирование карбамазепина необходимо соответственно корректировать и/или контролировать его уровни в плазме крови при одновременном применении с такими препаратами:

анальгетики, противовоспалительные препараты: декстрапропиксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

Антибиотики: макролидные антибиотики (например, эритромицин, тролеандомицин, йозамицин, кларитромицин).

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

Противоэпилептические: стирипентол, вигабатрин.

Противогрибковые средства: азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

Антигистаминные препараты: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотические препараты: оланзапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

Противовирусные препараты: ингибиторы протеазы для ВИЧ (например, ритонавир).

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

Препараты для лечения заболеваний ЖКТ: возможно, циметидин, омепразол.

Миорелаксанты: оксипутинин, дантролен.

Антиагрегантные препараты: тиклопидин.

Другие вещества: грейпфрутовый сок, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах).

Препараты, которые могут повышать уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Поскольку повышенный уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может обусловить развитие побочных реакций (например, головокружение, сонливость, атаксию, диплопию), дозирование карбамазепина необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень препарата в плазме крови, если карбамазепин принимают одновременно с такими препаратами: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови.

Может возникнуть необходимость в коррекции дозы карбамазепина при одновременном применении с такими препаратами:

противоэпилептические препараты: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитон, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные относительно него противоречивы).

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

Взаимодействие с другими веществами: препараты лекарственных трав, которые содержат зверобой (*Hypericum perforatum*).

Влияние карбамазепина на уровень в плазме крови одновременно назначенных препаратов. Карбамазепин может снижать уровень некоторых препаратов в плазме крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Возможно возникновение необходимости в коррекции дозирования ниже приведенных препаратов в соответствии с клиническими требованиями.

Анальгетики, противовоспалительные препараты: метадон, парацетамол, феназон (антипирин), трамадол.

Антибиотики: доксициклин.

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты (например, варфарин, фенпрокоумон, дикумарол и аценокумарол).

Антидепрессанты: бупропион, циталопрам, нефазодон, тразодон, трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, amitриптилин, нортриптилин, кломипрамин). Карбамазепин не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (MAO); перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора MAO (минимум за две недели или раньше, если это позволяют клинические обстоятельства).

Противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Сообщалось как о повышении уровня фенитоина в плазме крови вследствие действия карбамазепина, так и о его снижении и об одиночных случаях увеличения уровня мефенитоина в плазме крови.

Противогрибковые препараты: итраконазол.

Антигельминтные препараты: празиквантел.

Противоопухолевые препараты: иматиниб.

Нейролептические препараты: клозапин, галоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон.

Противовирусные препараты: ингибиторы протеаз для лечения ВИЧ (например, индинавир, ритонавир, саквинавир).

Анксиолитики: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

Контрацептивные препараты: гормональные контрацептивы (следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов контрацепции).

Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например, фелодипин, дигоксин.

Кортикостероиды: например, преднизолон, дексаметазон.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус.

Тиреоидные препараты: левотироксин.

Взаимодействие с другими препаратами: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестероны.

Комбинации препаратов, которые требуют отдельного рассмотрения.

Одновременное применение карбамазепина и леветирацетама может привести к усилению токсичности карбамазепина.

Одновременное применение карбамазепина и изониазида может привести к усилению гепатотоксичности изониазида.

Одновременное применение карбамазепина и препаратов лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептиков (галоперидол, тиоридазин) может привести к усилению побочных неврологических эффектов (в случае последней комбинации – даже при условии терапевтических уровней в плазме крови).

Комбинированная терапия карбамазепином и некоторыми диуретиками (гидрохлортиазид, фуросемид) может привести к возникновению симптоматической гипонатриемии.

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз этих препаратов, а пациенты требуют тщательного мониторинга ввиду возможности более быстрого, чем ожидается, завершения нейромышечной блокады.

Карбамазепин, как и другие психотропные препараты, может снижать переносимость алкоголя, поэтому пациентам рекомендовано воздерживаться от употребления алкоголя.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Как противосудорожное средство Карбамазепин-Дарница эффективен при фокальных (парциальных) судорожных приступах (простых и комплексных), которые сопровождаются или не сопровождаются вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических судорожных приступах, а также при комбинации указанных типов приступов.

В клинических исследованиях при применении карбамазепина как монотерапии у пациентов с эпилепсией (особенно у детей и подростков) было отмечено психотропное действие препарата, которое частично проявлялось позитивным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности. По данным ряда исследований, влияние карбамазепина на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависило от дозы и было или сомнительным, или негативным. В других исследованиях было отмечено положительное влияние препарата на показатели, которые характеризуют внимание, способность к обучению и запоминанию.

Как нейротропное средство Карбамазепин-Дарница эффективен при ряде неврологических заболеваний: так, например, он предотвращает болевые приступы при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва. Кроме того, Карбамазепин-Дарница применяют для облегчения нейрогенной боли при разных состояниях, в том числе при сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической, алкогольной невралгии. При синдроме алкогольной абстиненции Карбамазепин-Дарница повышает порог судорожной готовности (который при этом состоянии снижен) и уменьшает выраженность клинических проявления синдрома, таких как возбудимость, тремор, нарушение походки. У больных несахарным диабетом центрального генеза Карбамазепин-Дарница уменьшает диурез и ощущение жажды.

Подтверждено, что как психотропное средство, карбамазепин эффективен при аффективных нарушениях, а именно: для лечения острых маниакальных состояний, для поддерживающего лечения биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как монотерапия, так и в комбинации с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития), при шизоаффективных психозах, маниакальных психозах, при которых он применяется в комбинации с нейролептиками, а также при острой полиморфной шизофрении (rapid cycling episodes). Механизм действия карбамазепина – активного вещества препарата Карбамазепин-Дарница – выяснен только частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны излишне возбужденных нервных волокон, ингибирует возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Установлено, что главным механизмом действия препарата является предотвращение повторного образования натрийзависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах путем блокады натриевых каналов. Противосудорожное действие препарата в основном обусловлено снижением освобождения глутамата и стабилизацией мембран нейронов, в то время как антимианкальный эффект может быть обусловлен угнетением метаболизма дофамина и норадреналина.

Фармакокинетика.

Всасывание. После приема таблеток карбамазепин всасывается практически полностью, хотя и несколько медленно. После разового приема таблетки максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 12 часов. Не отмечается клинически значимых отличий в степени всасывания активного вещества после применения разных лекарственных форм препарата для приема внутрь. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина среднее значение C_{max} неизменной активности вещества достигает около 4,5 мкг/мл.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина. Равновесные концентрации препарата в плазме крови достигаются в пределах 1-2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукция ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция другими лекарственными препаратами, которые применяются одновременно), а также от состояния больного, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные отличия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) достигают практически 30 % сравнительно с концентрациями карбамазепина.

Распределение. При условии полной абсорбции карбамазепина предполагаемый объем распределения составляет от 0,8 до 1,9 л/кг. Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80 %. Концентрация неизменного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна части несвязанного с белками активного вещества (20-30 %). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60 % от его уровня в плазме крови.

Метаболизм. Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, вследствие чего образуются основные метаболиты – 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, который обеспечивает биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. Вследствие этих метаболических реакций образуется также и «малый» метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. После однократного перорального применения карбамазепина приблизительно 30 % активного вещества определяется в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма. Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию разнообразных моногидроксилатных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

Выведение. После однократного приема препарата внутрь период полувыведения неизмененного карбамазепина составляет в среднем 36 часов, а после повторного приема препарата – в среднем 16-24 часа (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени) в зависимости от длительности лечения. У пациентов, которые одновременно принимают другие препараты, и которые индуцируют ту же самую ферментную систему печени (например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 часов. Средний период полувыведения метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет приблизительно 6 часов после однократного перорального приема препарата.

После однократного приема карбамазепина в дозе 400 мг 72 % принятой дозы выводится с мочой, а 28 % – с калом. Почти 2 % от принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде и приблизительно 1 % – в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Особенности фармакокинетики у отдельных группах пациентов.

Пациенты преклонного возраста. Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов преклонного возраста (сравнительно с взрослыми лицами молодого возраста).

Пациенты с нарушенной функцией почек или печени. Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока нет.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого с кремовато-розовым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2 или 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение. Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Дата последнего пересмотра.

