

Общая характеристика лекарственного препарата**1. Наименование лекарственного препарата**

Зептол 200 мг и 400 мг таблетки ретард, покрытые пленочной оболочкой

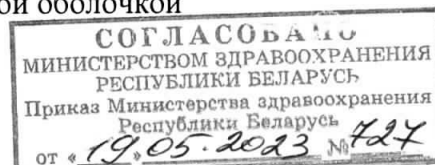
2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: карбамазепин.

Каждая таблетка ретард Зептол 200 мг содержит 200 мг карбамазепина.

Каждая таблетка ретард Зептол 400 мг содержит 400 мг карбамазепина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. Лекарственная форма**

Таблетки ретард, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы.

4. Клинические данные**4.1. Показания к применению**

Эпилепсия: генерализованные тонико-клонические и парциальные эпилептические приступы; впервые диагностированная эпилепсия; лечение эпилепсии при неэффективности или непереносимости других противосудорожных препаратов, терапии.

Примечание. Карбамазепин обычно не эффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических припадках. Более того, неофициальные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с атипичными абсансами может возникать обострение приступов.

Пароксизмальная боль при невралгии тройничного нерва.

Для профилактики маниакально-депрессивных психозов у пациентов, не отвечающих на терапию литием.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Зептол таблетки ретард назначают перорально, как правило, в той же общей суточной дозе, что и Зептол таблетки с немедленным высвобождением, но обычно в два приема. У некоторых пациентов при переходе с других пероральных лекарственных форм Зептола на Зептол таблетки ретард может потребоваться увеличение суточной дозы, особенно при политерапии. В начале лечения Зептолом таблетки ретард в качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 100-200 мг один или два раза в сутки. За этим может последовать медленное увеличение дозы до получения наилучшего ответа, часто до 800-1200 мг в сутки. В некоторых случаях может потребоваться 1600 мг или даже 2000 мг в сутки.



Эпилепсия

Дозу карбамазепина следует подбирать индивидуально для каждого пациента для достижения адекватного контроля судорог. Определение уровня карбамазепина в плазме крови может помочь в установлении оптимальной дозы. При лечении эпилепсии доза карбамазепина обычно требует достижения концентрации карбамазепина в плазме примерно от 4 до 12 мкг/мл (от 17 до 50 мкмоль/л) (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Взрослые: для всех лекарственных форм Зептола рекомендуется использовать режим дозирования с постепенным увеличением дозы, которая должна быть подобрана в соответствии с потребностями конкретного пациента.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше): из-за возможного лекарственного взаимодействия дозу Зептола следует подбирать с осторожностью у этой группы пациентов.

Дети и подростки: рекомендуется использовать режим дозирования с постепенным увеличением дозы, которая должна быть подобрана в соответствии с потребностями конкретного пациента.

Обычная доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки в несколько приемов.

Возраст: до 5 лет : Зептол таблетки ретард не рекомендуются.

5-10 лет : 400-600 мг в сутки

10-15 лет : 600-1000 мг в сутки

старше 15 лет: 800-1200 мг в сутки (такая же, как для взрослых)

Максимальная рекомендуемая доза

До 6 лет: 35 мг/кг/сутки

6-15 лет: 1000 мг/сутки

> 15 лет: 1200 мг/сутки.

По возможности Зептол таблетки ретард следует использовать в качестве монотерапии, но при политерапии рекомендуется тот же режим постепенного увеличения дозы.

При добавлении Зептола к уже проводимой противосудорожной терапии это следует делать постепенно, сохраняя или, при необходимости, корректируя дозу другого противосудорожного препарата (см. 4.5. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Невралгия тройничного нерва

Следует медленно повышать начальную дозу 200-400 мг в сутки, пока не исчезнет боль (обычно по 200 мг 3-4 раза в сутки). У большинства пациентов доза 200 мг, принимаемая 3-4 раза в сутки, является достаточной для поддержания обезболивающего эффекта. В некоторых случаях может потребоваться доза 1600 мг Зептола в сутки. Однако после того, как боль перейдет в стадию ремиссии, дозу следует постепенно снижать до минимально возможного уровня, поддерживающего обезболивающее действие. Максимальная рекомендуемая доза составляет 1200 мг/сутки. После уменьшения выраженности боли следует попытаться постепенно прекратить терапию, пока не возникнет новый приступ.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше):

Режим дозирования при невралгии тройничного нерва

В связи с лекарственным взаимодействием и различной фармакокинетикой противосудорожных препаратов дозу Зептола следует подбирать с осторожностью у пациентов пожилого возраста.

Пожилым пациентам рекомендуется назначать начальную дозу по 100 мг 2 раза в сутки. Начальную дозу следует постепенно увеличивать ежедневно до тех пор, пока не исчезнет боль (обычно до дозы 200 мг 3–4 раза в сутки). Затем дозу следует постепенно снижать до минимальной поддерживающей дозы. Максимальная рекомендуемая доза составляет 1200 мг/сутки. После достижения обезболивающего эффекта следует попытаться постепенно прекратить терапию, пока не возникнет новый приступ.

Для профилактики маниакально-депрессивного психоза у пациентов, не отвечающих на терапию литием

Начальная доза составляет 400 мг в сутки, разделенная на несколько приемов, с постепенным увеличением дозы до достижения контроля над симптомами или достижения суточной дозы 1600 мг, разделенной на несколько приемов. Обычная доза составляет 400–600 мг в сутки, разделенная на несколько приемов.

Особые группы населения

Почечная недостаточность / печеночная недостаточность

Нет данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушением функции печени или почек.

Способ применения

Зептол таблетки ретард не следует разжевывать, а следует проглатывать целиком или разделенными на две половинки (для облегчения проглатывания), запивая небольшим количеством жидкости. Таблетки принимают до, во время или между приемами пищи.

Прежде чем принять решение о начале лечения, пациенты китайского и тайского происхождения должны по возможности пройти скрининг на HLA-B*1502, так как этот аллель значительно предопределяет риск тяжелого карбамазепин-ассоциированного синдрома Стивенса-Джонсона (см. информацию о генетических тестах и кожных реакциях в разделе 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.3. Противопоказания

Известная гиперчувствительность к карбамазепину или структурно родственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или любому другому компоненту препарата (см. раздел 6.1).

Пациенты с атриовентрикулярной блокадой, угнетением костного мозга в анамнезе или печеночной порфирией в анамнезе (например, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя кожная порфирия).

Применение Зептола противопоказано в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

С применением препарата связывают развитие агранулоцитоза и апластической анемии, однако из-за чрезвычайно низкой частоты случаев развития этих состояний трудно оценить значимый риск при приеме карбамазепина. Общий риск агранулоцитоза для населения в



целом, не получавшего лечения, оценивается в 4,7 человека на миллион в год и апластической анемии в 2,0 человека на миллион в год.

Снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов на фоне применения карбамазепина происходит с частотой от «редко» до «часто». Тем не менее, до начала лечения и периодически в процессе применения карбамазепина следует проводить полный анализ крови, включая тромбоциты и, возможно, ретикулоциты и сывороточное железо.

Пациенты и их родственники должны быть проинформированы о ранних признаках и симптомах, указывающих на потенциальную гематологическую проблему, а также о симптомах кожных или печеночных реакций. При появлении таких реакций, как лихорадка, боль в горле, сыпь, язвы во рту, легкие кровоподтеки, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура, пациенту следует немедленно обратиться к врачу.

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов определенно снижено или уменьшилось во время лечения, пациент должен находиться под тщательным наблюдением и общий анализ крови должен проводиться регулярно (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»). Однако лечение Зептолом следует прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является тяжелой, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например, лихорадкой или болью в горле. Прием Зептола также следует прекратить, если появляются какие-либо признаки значительного угнетения функции костного мозга.

Перед началом лечения и периодически в процессе лечения следует проверять функциональные пробы печени, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пожилых пациентов. Препарат следует немедленно отменить в случае усугубления нарушения функции печени или острого заболевания печени.

Некоторые печеночные пробы у пациентов, получающих карбамазепин, могут быть отклонены от нормы, особенно гамма-глутамилтрансфераза. Вероятно, это связано с индукцией печеночных ферментов. Индукция ферментов также может вызывать умеренное повышение уровня щелочной фосфатазы. Это увеличение способности печени к метаболизму не является показанием для отмены карбамазепина.

Тяжелые печеночные реакции на карбамазепин возникают очень редко. При развитии признаков и симптомов дисфункции печени или активного заболевания печени необходимо срочно оценить состояние и приостановить лечение Зептолом до получения результатов исследований.

Сообщалось о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных препаратов показал небольшое повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, и имеющиеся данные не исключают возможность повышенного риска применения карбамазепина.

Поэтому пациентов следует контролировать на наличие признаков суицидальных мыслей и поведения, и следует рассмотреть возможность соответствующего лечения. Пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или поведения.

Очень редко сообщалось о серьезных дерматологических реакциях, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН: также известный как синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона (ССД) при применении карбамазепина. Пациентам с серьезными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация, поскольку эти состояния могут быть опасными для жизни и могут привести к летальному исходу. Большинство случаев ССД/ТЭН развиваются в первые несколько месяцев приема

карбамазепина. По оценкам, эти реакции возникают у 1–6 человек на 10 000 пациентов, начавших лечение карбамазепином в странах с преобладающим населением европеоидной расы. При появлении признаков и симптомов, указывающих на тяжелые кожные реакции (например, ССД/ТЭН), прием Зептола следует немедленно прекратить и рассмотреть возможность альтернативной терапии.

Кожные реакции

Во время лечения карбамазепином сообщалось о серьезных кожных реакциях, иногда с летальным исходом, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и синдром Стивенса-Джонсона (ССД). По оценкам, эти реакции возникают у 1–6 человек на 10 000 пациентов, начавших лечение карбамазепином в странах с преобладающим населением европеоидной расы, но риск в некоторых азиатских странах оценивается примерно в 10 раз выше.

Появляется все больше данных о роли различных аллелей HLA в предрасположенности пациентов к иммуноопосредованным нежелательным реакциям (см. раздел 4.2).

Аллель HLA-B * 1502 - у этнической группы Хан, тайцев и других азиатских популяций

Было показано, что HLA-B * 1502 у лиц этнической группы Хан и лиц тайского происхождения тесно связан с риском развития синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) при лечении карбамазепином. Распространенность носительства HLA-B*1502 составляет около 10% среди населения этнической группы Хан и тайцев. По возможности перед началом лечения карбамазепином этих лиц следует обследовать на наличие этого аллеля (см. раздел 4.2). Если получен положительный результат теста, карбамазепин не должен быть назначен такому пациенту до тех пор, пока есть альтернативные препараты для его лечения. Протестированные пациенты с отрицательным результатом на HLA-B*1502 имеют низкий риск ССД (реакции могут возникать, но очень редко).

Имеются данные, указывающие на повышенный риск серьезного ТЭН/ССД, связанного с приемом карбамазепина, в других азиатских популяциях. Из-за распространенности этого аллеля в других азиатских популяциях (например, более 15% на Филиппинах и в Малайзии) можно рассмотреть возможность тестирования генетически подверженных риску популяций на наличие HLA-B*1502.

Распространенность аллеля HLA-B*1502 незначительна среди опрошенных популяций европейского происхождения, африканцев, латиноамериканцев, а также среди японцев и корейцев (<1%).

Аллель HLA-A * 3101 – у лиц европейского происхождения и японцев

Имеются данные, свидетельствующие о том, что аллель HLA-A*3101 связан с повышенным риском индуцированных карбамазепином кожных нежелательных реакций, включая ССД и ТЭН, лекарственную сыпь с эозинофилией (DRESS синдром) или менее тяжелый острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и макуло-папулезную сыпь (см. раздел 4.8) у лиц европейского происхождения и японцев.

Частота аллеля HLA-A*3101 сильно различается между этническими группами. Аллель HLA-A*3101 имеет распространенность от 2% до 5% среди европейского населения и около 10% среди японцев.

Наличие аллеля HLA-A*3101 может увеличить риск кожных реакций, индуцированных карбамазепином (в основном менее тяжелых), с 5,0% в общей популяции до 26,0% среди лиц северо-европейского происхождения, тогда как его отсутствие может снизить риск с 5,0% до 3,8%.



Недостаточно данных, подтверждающих рекомендацию о проведении скрининга HLA-A*3101 перед началом лечения карбамазепином.

Если известно, что пациенты европейского или японского происхождения являются положительными по аллелю HLA-A*3101, можно рассмотреть возможность использования карбамазепина, если считается, что преимущества от применения карбамазепина превышают риски.

Другие кожные реакции

Легкие кожные реакции, например, изолированная пятнистая или пятнисто-папулезная экзантема, также могут возникать при применении карбамазепина и в большинстве случаев преходящи и не опасны. Обычно они исчезают в течение нескольких дней или недель либо во время продолжения курса лечения, либо после снижения дозы. Однако, поскольку может быть трудно отличить ранние признаки серьезных кожных реакций от легких преходящих реакций, пациент должен находиться под тщательным наблюдением с рассмотрением возможности немедленной отмены препарата в случае усугубления реакции при продолжении применения препарата.

Не было подтверждено, что аллель HLA-B*1502 предопределяет риск менее тяжелых нежелательных кожных реакций на карбамазепин, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным препаратам или невыраженная сыпь (макуло-папулезная сыпь).

Гиперчувствительность

Карбамазепин может вызывать реакции гиперчувствительности, в том числе лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), реактивацию HHV6, связанную с DRESS синдромом, отсроченную полиорганную гиперчувствительность с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, нарушением функциональных проб печени и синдромом исчезающих желчных протоков (разрушение и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), которые могут возникать в различных сочетаниях. Другие органы также могут быть поражены (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка) (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

Как правило, при появлении признаков и симптомов, указывающих на реакции гиперчувствительности, прием Зептола следует немедленно прекратить.

Пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на карбамазепин, следует проинформировать о том, что у 25–30 % таких пациентов могут возникать реакции гиперчувствительности на оксакарбазепин.

Между карбамазепином и ароматическими противоэпилептическими препаратами (фенитоином, примидоном и фенobarбиталом) может возникать перекрестная гиперчувствительность.

Зептол следует применять с осторожностью у пациентов со смешанными припадками, включающими типичные или атипичные абсансы. Во всех этих случаях Зептол может усиливать судороги. В случае обострения судорог прием Зептола следует прекратить.

При переходе с пероральной формы на суппозитории может произойти увеличение частоты приступов.

Снижение дозы и синдром отмены

Резкая отмена Зептола может спровоцировать судороги, поэтому отмена препарата должна быть постепенной. Если лечение Зептолом необходимо резко прекратить у пациента с эпилепсией, переход на другой противоэпилептический препарат следует при необходимости осуществлять под прикрытием подходящего препарата.

Женщины детородного возраста

Карбамазепин может нанести вред плоду при применении его беременной женщиной. Пренатальное воздействие карбамазепина может увеличить риск серьезных врожденных пороков развития и других неблагоприятных исходов развития плода (см. раздел 4.6).

Карбамазепин не следует назначать женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда польза превышает риск после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения.

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о потенциальном риске для плода, если они принимают карбамазепин во время беременности.

Перед началом лечения карбамазепином женщинам детородного возраста следует провести тест на беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум двух недель после прекращения лечения. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к неэффективности терапевтического эффекта гормональных контрацептивов, поэтому женщин детородного возраста следует проконсультировать относительно использования других эффективных методов контрацепции (см. разделы 4.5 и 4.6).

Женщинам детородного возраста следует сообщить о необходимости проконсультироваться со своим врачом, как только они планируют беременность, чтобы обсудить переход на альтернативные методы лечения до зачатия и до прекращения контрацепции (см. раздел 4.6).

Женщинам детородного возраста, принимающим карбамазепин, следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они забеременеют или думают, что могут быть беременны.

Эндокринные эффекты

Сообщалось о прорывных кровотечениях у женщин, принимавших карбамазепин одновременно с гормональными контрацептивами. Применение карбамазепина может отрицательно сказаться на надежности гормональных контрацептивов, и женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать альтернативные методы контроля над рождаемостью при приеме карбамазепина.

Пациенты, принимающие Зептол и нуждающиеся в гормональной контрацепции, должны получать препарат, содержащий не менее 50 мкг эстрогена, или следует рассмотреть возможность использования какого-либо альтернативного негормонального метода контрацепции.

Мониторинг уровня препарата в плазме крови

Хотя корреляция между дозой и уровнем карбамазепина в плазме, а также между уровнем карбамазепина в плазме и его клинической эффективностью или переносимостью довольно незначительна, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть полезен при следующих состояниях: резкое увеличение частоты приступов/подтверждение соблюдения пациентом режима лечения; во время беременности; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушение всасывания; при подозрении на токсичность при применении

более одного препарата (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).



Меры предосторожности

Зептол следует назначать только после оценки соотношения пользы и риска и только под тщательным наблюдением врача у пациентов с поражением сердца, печени или почек в анамнезе, нежелательными гематологическими реакциями на другие лекарственные препараты или прерванными курсами терапии карбамазепином.

До начала приема карбамазепина и периодически в процессе лечения рекомендуется проводить общий анализ мочи и определение азота мочевины.

Гипонатриемия

Известно, что при применении карбамазепина возникает гипонатриемия. У пациентов, у которых в анамнезе имеются заболевания почек и в связи с этим - низкое содержание натрия в плазме крови, или у пациентов, получающих одновременное лечение натрий снижающими лекарственными препаратами (например, диуретики, лекарственные препараты, вызывающие неадекватную секрецию АДГ), до начала терапии карбамазепином следует определить уровень натрия в плазме крови. После этого уровень натрия в плазме крови следует определять примерно через две недели, а затем ежемесячно в течение первых трех месяцев во время приема карбамазепина или в соответствии с клинической необходимостью. Эти факторы риска относятся особенно к пожилым пациентам. Если наблюдается гипонатриемия, ограничение потребления воды является важной контрмерой, если это клинически показано.

Гипотиреоз

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы в плазме за счет индукции ферментов, что требует увеличения дозы заместительной терапии гормонов щитовидной железы у пациентов с гипотиреозом. Следовательно, необходим мониторинг функции щитовидной железы для корректировки дозы препаратов заместительной терапии гормонов щитовидной железы.

Антихолинергические эффекты

Карбамазепин проявляет умеренную антихолинергическую активность, поэтому пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии (см. раздел 4.8).

Психические расстройства

Следует иметь в виду возможность активации латентного психоза и, у пожилых пациентов, спутанности сознания или возбуждения.

Взаимодействия

Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 или ингибиторов эпоксидгидролазы с карбамазепином может вызывать нежелательные реакции (повышение концентрации карбамазепина или карбамазепина-10,11 эпоксида в плазме). Дозу Зептола следует корректировать соответствующим образом и/или контролировать уровень карбамазепина в плазме крови.

Одновременное применение индукторов CYP3A4 с карбамазепином может снизить концентрацию карбамазепина в плазме и его терапевтический эффект, в то время как

прекращение приема индуктора СYP3A4 может повысить концентрацию карбамазепина в плазме. Доза Зептола должна быть откорректирована. Карбамазепин является мощным индуктором СYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II печени и, следовательно, может снижать концентрацию сопутствующих препаратов в плазме крови, главным образом, метаболизируемых СYP3A4, путем индукции их метаболизма (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Пациентки детородного возраста должны быть предупреждены о том, что одновременное применение Зептола и гормональных контрацептивов может сделать этот способ контрацепции неэффективным. При применении Зептола рекомендуются альтернативные негормональные способы контрацепции (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия» и раздел 4.6 «Фертильность, беременность и лактация»).

Падения

Лечение карбамазепином может быть связано с атаксией, головокружением, сонливостью, гипотензией, спутанностью сознания, седативным эффектом (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»), которые могут привести к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. У пациентов, принимающих Зептол на протяжении длительного времени, а также имеющих заболевания, состояния или принимающих лекарственные препараты, которые могут усугубить эти эффекты, следует периодически проводить оценку риска падения.

Зептол таблетки ретард содержат натрий

Этот препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (СYP3A4) является основным ферментом, который катализирует образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов СYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию нежелательных реакций. Одновременное применение индукторов СYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и терапевтического эффекта.

Подобным образом прекращение приема индуктора СYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

Карбамазепин является мощным индуктором СYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II в печени, поэтому он может снижать концентрацию в плазме крови других препаратов, преимущественно метаболизирующихся СYP3A4, путем индукции их метаболизма.

Человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 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 не могут применяться одновременно с Зептолом

Применение Зептола противопоказано в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО); перед применением Зептола следует прекратить прием ИМАО как минимум на 2 недели или раньше, если позволяет клиническая ситуация (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может приводить к появлению нежелательных реакций (головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), дозу препарата необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень карбамазепина в плазме крови при одновременном применении с нижеуказанными препаратами:

Анальгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен.

Андрогены: даназол.

Антибиотики: макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин), ципрофлоксацин.

Антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, тразодон.

Противоэпилептические препараты: вигабатрин.

Противогрибковые препараты: азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пациентам, которые принимают вориконазол или итраконазол, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические препараты.

Антигистаминные препараты: лоратадин.

Нейролептики: оланзапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

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

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

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

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

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

Поскольку повышенный уровень карбамазепин-10,11-эпоксида в плазме может привести к развитию нежелательных реакций (головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), дозу Зептола следует соответствующим образом корректировать и/или контролировать уровни препарата в плазме при одновременном применении с веществами, указанными ниже:

Противоэпилептические препараты: кветиапин, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид, вальпромид, примидон, бриварацетам.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови

Может потребоваться коррекция дозы Зептола при одновременном применении со

следующими препаратами:

Противоэпилептические препараты: окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин (во избежание интоксикации фенитоином и субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендуется довести концентрацию фенитоина в плазме до 13 мкг/мл перед добавлением карбамазепина к лечению) и фосфенитоин, примидон и, хотя данные частично противоречивы, возможно, также клоназепам.

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронхолитики или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

Другие препараты: растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Влияние карбамазепина на уровень в плазме крови одновременно назначаемых препаратов

Карбамазепин может снижать уровень некоторых препаратов в плазме крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Может потребоваться коррекция доз следующих препаратов:

Анальгетики, противовоспалительные препараты: бупренорфин, метадон, парацетамол (длительное применение карбамазепина с парацетамолом (ацетаминофеном) может быть связано с развитием гепатотоксичности), трамадол.

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты (варфарин, аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан).

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

Противорвотные: апрепитант.

Противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосуксимид, ламотриджин, эликарбазепин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Во избежание интоксикации фенитоином и субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендуется довести концентрацию фенитоина в плазме до 13 мкг/мл перед добавлением карбамазепина к лечению. Были получены редкие сообщения о повышении уровня мефенитоина в плазме.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол. Альтернативные противосудорожные препараты могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол.

Антигельминтные препараты: альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус.

Нейролептики: клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол, палиперидон.

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

Анксиолитики: алпразолам.

Бронхолитики или противоастматические препараты: теофиллин.

Противозачаточные препараты: гормональные контрацептивы (необходимо рассмотреть альтернативные методы контрацепции).

4186 - 2016



Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например, фелодипин; дигоксин, симvastатин, аторvastатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин.

Кортикостероиды: преднизолон, дексаметазон.

Препараты, применяемые при эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, зверолимус, такролимус, сиролимус.

Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы: левотироксин.

Другие лекарственные взаимодействия: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестероны.

Комбинации, требующие особого внимания

Сообщалось, что одновременное применение карбамазепина и леветирацетама увеличивает индуцированную карбамазепином токсичность.

Сообщалось, что одновременное применение карбамазепина и изониазида увеличивает гепатотоксичность, вызванную изониазидом.

Комбинация лития и карбамазепина может вызывать повышенную нейротоксичность, несмотря на то, что концентрация лития в плазме находится в пределах терапевтического диапазона. Совместное применение карбамазепина с метоклопрамидом или транквилизаторами, например, галоперидолом, тиоридазином, также может привести к усилению неврологических нежелательных реакций.

Одновременное применение Зептола и некоторых диуретиков (гидрохлоротиазид, фуросемид) может привести к симптоматической гипонатриемии.

Карбамазепин может противодействовать эффекту недеполяризующих миорелаксантов (например, панкурония). Их доза должна быть увеличена, а пациенты должны находиться под пристальным наблюдением для более быстрого восстановления после нервно-мышечной блокады, чем ожидалось.

Карбамазепин, как и другие психоактивные препараты, может снижать толерантность к алкоголю. Поэтому пациенту рекомендуется воздерживаться от приема алкоголя.

Одновременное применение карбамазепина с пероральными антикоагулянтами прямого действия (ривароксабан, дабигатран, аликсабан, эдоксабан) может привести к снижению концентрации пероральных антикоагулянтов прямого действия в плазме крови, что сопряжено с риском тромбоза. Поэтому при необходимости одновременного применения рекомендуется более тщательный мониторинг признаков и симптомов тромбоза.

Влияние карбамазепина на результаты серологических тестов

Карбамазепин может привести к получению ложноположительного результата анализа по определению концентрации перфеназина методом ВЭЖХ из-за интерференции.

Карбамазепин и его метаболит 10,11-эпоксид могут приводить к получению ложноположительного результата теста по определению концентрации трициклического антидепрессанта методом флуоресцентно-поляризованного иммуноанализа.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Риск, связанный с применением женщиной противосудорожных лекарственных препаратов

Все женщины детородного возраста, получающие противосудорожные препараты, особенно женщины, планирующие беременность, и беременные женщины должны

получить консультацию специалиста относительно потенциального риска для плода, вызванного как судорогами, так и противоэпилептическими препаратами.

Следует избегать внезапного прекращения терапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП), так как это может привести к судорогам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка.

Монотерапия предпочтительнее для лечения эпилепсии во время беременности, когда это возможно, поскольку терапия несколькими противоэпилептическими препаратами может быть связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от сопутствующих противоэпилептических препаратов.

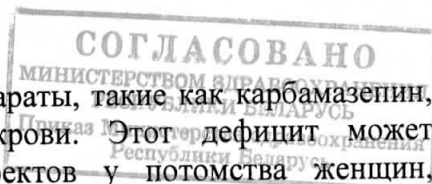
Риск, связанный с применением женщиной карбамазепина

Карбамазепин проникает через плаценту человека. Эпидемиологические данные регистров беременности и когортных исследований показали, что дети, рожденные от матерей, страдающих эпилепсией, получавших карбамазепин в течение первого триместра беременности, имеют повышенный риск серьезных врожденных пороков развития. Наиболее распространенные типы серьезных врожденных пороков развития, о которых сообщалось в связи с карбамазепином, включают дефекты нервной трубки, включая расщепление позвоночника, черепно-лицевые дефекты, включая расщелину губы/нёба, пороки развития сердечно-сосудистой системы, дефекты мочевого тракта, включая гипоспадию, пороки развития скелета и аномалии, затрагивающие различные системы организма. Данные метаанализа (включая регистры и когортные исследования) показали, что 4,93% детей женщин, страдающих эпилепсией, получавших монотерапию карбамазепином в первом триместре беременности, страдают врожденными пороками развития (95% ДИ: 3,84-6,16) по сравнению с аналогичным показателем в популяции, равным примерно 2-3%. Пороки развития, такие как дефекты нервной трубки (расщепление позвоночника), черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы/нёба, пороки развития сердечно-сосудистой системы, гипоспадия, гипоплазия пальцев и другие аномалии, затрагивающие различные системы организма, были зарегистрированы у потомков женщин, принимавших карбамазепин во время беременности. Рекомендуется специализированное антенатальное наблюдение на предмет возникновения этих пороков развития.

Данные эпидемиологических исследований не указывают на то, что применение карбамазепина во время беременности связано с негативным влиянием на ребенка с точки зрения показателей интеллекта, развития или диагностики расстройств аутистического характера.

Карбамазепин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза превышает риск после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения. Женщина должна быть полностью информирована и должна понимать риски приема карбамазепина во время беременности.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск пороков развития при приеме карбамазепина может быть дозозависимым, то есть при дозе < 400 мг в сутки частота пороков развития была ниже, чем при более высоких дозах карбамазепина. Если на основании тщательной оценки риска и пользы никакой альтернативный вариант лечения не подходит, и лечение карбамазепином продолжается, следует использовать монотерапию и самую низкую эффективную дозу карбамазепина, а также рекомендуется мониторинг уровня препарата в плазме. Концентрация в плазме может поддерживаться в нижней части терапевтического диапазона от 4 до 12 мкг/мл при сохранении контроля над судорогами.



Сообщалось, что некоторые противосудорожные препараты, такие как карбамазепин, снижают уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови. Этот дефицит может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у потомства женщин, пролеченных от эпилепсии.

Прием фолиевой кислоты рекомендуется до и во время беременности. Для предотвращения нарушения свертываемости крови у потомства также рекомендуется давать витамин K1 матери в последние недели беременности, а также новорожденному.

Если женщина планирует забеременеть, следует приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения контрацепции. Если женщина забеременеет во время приема карбамазепина, ее следует направить к специалисту для переоценки лечения карбамазепином и рассмотрения альтернативных вариантов лечения.

Новорожденные

Зарегистрировано несколько случаев неонатальных судорог и/или угнетения дыхания, связанных с приемом матерью карбамазепина и других противосудорожных препаратов. Также сообщалось о нескольких случаях неонатальной рвоты, диареи и/или снижения аппетита в связи с применением карбамазепина матерями. Эти реакции могут представлять собой неонатальный абстинентный синдром.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Кормление грудью

Общие данные

Карбамазепин проникает в грудное молоко (около 25-60% концентрации в плазме). Пользу от грудного вскармливания следует сопоставлять с отдаленной возможностью возникновения нежелательных реакций у младенца. Матери, принимающие карбамазепин, могут кормить грудью своих детей при условии наблюдения за новорожденными на предмет возможных нежелательных реакций (например, чрезмерная сонливость, кожные аллергические реакции). Имеются сообщения о случаях холестатического гепатита у новорожденных, подвергшихся воздействию карбамазепина в дородовой период и/или во время грудного вскармливания. Поэтому младенцев, находящихся на грудном вскармливании матерей, получавших карбамазепин, следует тщательно наблюдать на предмет нежелательных реакций со стороны гепатобилиарной системы.

Женщины детородного возраста

Карбамазепин не следует назначать женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения будет установлено, что польза превышает потенциальный риск. Женщина должна быть полностью информирована и понимать риск потенциального вреда для плода в случае приема карбамазепина во время беременности и, следовательно, важность планирования беременности. Перед началом лечения карбамазепином следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность у женщин детородного возраста.

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум двух недель после прекращения лечения. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к неэффективности гормональных контрацептивов (см. раздел 4.5), поэтому женщин детородного возраста следует проконсультировать относительно использования других эффективных методов контрацепции. Следует использовать как минимум один эффективный метод контрацепции.

(например, внутриматочную спираль) или два взаимодополняющих метода контрацепции, включая барьерный метод. В каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, вовлекая пациентку в обсуждение при выборе метода контрацепции.

Фертильность

Были получены очень редкие сообщения о нарушении мужской фертильности и/или аномальном сперматогенезе.

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

У пациентов, страдающих эпилепсией, может быть снижена реакция. Это может быть обусловлено как самим заболеванием, так и нежелательными реакциями, которые могут иметь место при применении противоэпилептических препаратов (головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушение аккомодации и нечеткость зрения). О указанных реакциях сообщалось при приеме карбамазепина, особенно в начале лечения или при титровании дозы. Поэтому пациентам следует проявлять должную осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами, если они принимают Зептол.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В начале лечения, особенно если начальная доза Зептола слишком велика или при лечении пациентов пожилого возраста, некоторые виды нежелательных реакций наблюдаются очень часто или часто, например, нежелательные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, усталость, диплопия), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), а также кожные аллергические реакции.

Дозозависимая выраженность нежелательных реакций обычно уменьшается в течение нескольких дней либо спонтанно, либо после снижения дозы. Возникновение нежелательных реакций со стороны ЦНС может быть проявлением относительной передозировки или значительных колебаний концентрации препарата в плазме крови. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию препарата в плазме крови и разделить суточную дозу на 3-4 приема в одинаковой дозе.

Сводная таблица данных о нежелательных реакциях, полученных в ходе клинических исследований и из спонтанных сообщений

Нежелательные реакции на лекарственные препараты, полученные в результате клинических исследований, перечислены по классам систем органов MedDRA. В рамках каждого класса систем и органов нежелательные реакции распределяются по частоте, начиная с наиболее частых реакций. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Кроме того, соответствующая категория частоты для каждой нежелательной реакции основана на следующем соглашении (CIOMS III): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)**.

Инфекции и инвазии	
Частота неизвестна**	Реактивация вируса герпеса человека 6 типа.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Лейкопения.
Часто	Тромбоцитопения, эозинофилия.
Редко	Лейкоцитоз, лимфаденопатия.
Очень редко	Агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, аплазия эритроцитов, анемия, мегалобластная анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.
Частота неизвестна	Угнетение костного мозга.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко	Отсроченная полиорганная гиперчувствительность с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, нарушением функциональных проб печени и синдромом исчезающих желчных протоков (разрушение и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), в различных комбинациях. Другие органы также могут быть поражены (например, печень, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка).
Очень редко	Анафилактическая реакция, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

<i>Частота неизвестна**</i>	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).
Эндокринные нарушения	
<i>Часто</i>	Отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности крови за счет действия антидиуретического гормона (АДГ), что в редких случаях приводило к водной интоксикации, сопровождающейся вялостью, рвотой, головной болью, спутанностью сознания, неврологическими расстройствами.
<i>Очень редко</i>	Галакторея, гинекомастия.
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Редко</i>	Дефицит фолиевой кислоты, снижение аппетита.
<i>Очень редко</i>	Острая порфирия (острая перемежающаяся порфирия и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя кожная порфирия).
<i>Частота неизвестна</i>	Гипераммониемия.
Психические нарушения	
<i>Редко</i>	Галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, агрессия, возбуждение, беспокойство, спутанность сознания.
<i>Очень редко</i>	Активация психоза.
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Очень часто</i>	Атаксия, головокружение, сонливость.
<i>Часто</i>	Диплопия, головная боль.

<i>Нечасто</i>	Аномальные непроизвольные движения (например, тремор, порхающий тремор, дистония, тики), нистагм.
<i>Редко</i>	Дискинезия, нарушение движения глаз, нарушения речи (дизартрия или невнятная речь), хореоатетоз, периферическая невропатия, парестезии и парезы.
<i>Очень редко</i>	Злокачественный нейролептический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия.
<i>Частота неизвестна **</i>	Седативный эффект, нарушение памяти.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
<i>Часто</i>	Нарушение аккомодации (нечеткость зрения).
<i>Очень редко</i>	Помутнение хрусталика, конъюнктивит.
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
<i>Очень редко</i>	Нарушение слуха: шум в ушах, гиперacusия, гипoacusия, изменение восприятия высоты тона.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
<i>Редко</i>	Нарушение проводимости.
<i>Очень редко</i>	Аритмия, атриовентрикулярная блокада с обмороками, брадикардия, застойная сердечная недостаточность, обострение ИБС.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
<i>Редко</i>	Гипертония или гипотония.

<i>Очень редко</i>	Сосудистый коллапс, эмболия (например, тромбоэмболия легочной артерии), тромбофлебит.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
<i>Очень редко</i>	Реакция гиперчувствительности легких, характеризующаяся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
<i>Очень часто</i>	Рвота, тошнота.
<i>Часто</i>	Сухость во рту, при применении суппозиториев возможно раздражение прямой кишки.
<i>Нечасто</i>	Диарея, запор.
<i>Редко</i>	Боль в области живота.
<i>Очень редко</i>	Панкреатит, глоссит, стоматит.
<i>Частота неизвестна**</i>	Колит.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
<i>Редко</i>	Гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа; синдром исчезающих желчных протоков, желтуха.
<i>Очень редко</i>	Печеночная недостаточность, гранулематозная болезнь печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто</i>	Крапивница, которая может быть тяжелым аллергическим дерматитом.
<i>Нечасто</i>	Экфолиативный дерматит.
<i>Редко</i>	Системная красная волчанка, зуд.
<i>Очень редко</i>	Синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз, реакция фоточувствительности, многоформная эритема, узловатая эритема, нарушение пигментации, пурпура, акне, гипергидроз, алоpecia, гирсутизм.
<i>Частота неизвестна**</i>	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)**, лихеноидный кератоз, онихомадезиз.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Редко</i>	Мышечная слабость.
<i>Очень редко</i>	Нарушение костного метаболизма (снижение содержания кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови), приводящее к остеомалации/остеопорозу, артралгии, миалгии, мышечным спазмам.
<i>Частота неизвестна</i>	Переломы костей.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>Очень редко</i>	Тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, альбуминурия, гематурия, олигурия и уремия/азотемия, задержка мочи, частое мочеиспускание.



Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
<i>Очень редко</i>	Сексуальные расстройства/эректильная дисфункция, нарушение сперматогенеза (со снижением количества и/или подвижности сперматозоидов).
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Очень часто</i>	Усталость.
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>Очень часто</i>	Повышение гамма-глутамилтрансферазы (из-за индукции печеночных ферментов), обычно не имеющее клинического значения.
<i>Часто</i>	Повышение уровня щелочной фосфатазы.
<i>Нечасто</i>	Повышение уровня трансаминаз.
<i>Очень редко</i>	Повышение внутриглазного давления, повышение уровня холестерина в крови, повышение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение уровня триглицеридов в плазме крови. Нарушение функции щитовидной железы: снижение L-тироксина (свободный тироксин, тироксин, трийодтиронин) и повышение уровня тиреотропного гормона в крови, обычно без клинических проявлений, повышение уровня пролактина в крови.
<i>Частота неизвестна**</i>	Снижение плотности костей.
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
<i>Частота неизвестна**</i>	Падение (связанное с атаксией, вызванной применением карбамазепина, головокружением,

	сонливостью, гипотензией, спутанностью сознания, седативным эффектом) (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
--	--

* В некоторых азиатских странах также сообщается как редкая нежелательная реакция. См. также раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении».

**Дополнительные нежелательные реакции на лекарства, полученные из спонтанных сообщений (частота неизвестна).

Имеются сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, получающих длительную терапию карбамазепином. Механизм влияния карбамазепина на метаболизм костной ткани не установлен.

Появляется все больше данных о связи генетических маркеров с возникновением кожных нежелательных реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), DRESS синдром, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) и макуло-папулезная сыпь. Сообщалось, что у пациентов из Японии и Европы эти реакции связаны с применением карбамазепина и наличием аллеля HLA-A*3101. Было показано, что другой маркер, HLA-B*1502, тесно связан с ССД и ТЭН среди лиц ханьского китайского, тайского и некоторых других азиатских предков (дополнительную информацию см. в разделах 4.2 и 4.4).

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь:

220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон: +375 (17) 242 00 29, факс+375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by; rceth@rceth.by

Веб-сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы и признаки

Представленные ниже признаки и симптомы передозировки затрагивают центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, дыхательную систему, а также включают и нежелательные реакции, указанные в разделе 4.8.

Центральная нервная система: угнетение ЦНС; дезориентация, угнетение сознания, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома; нечеткость зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, вначале гиперрефлексия, позже гипорефлексия; судороги, психомоторные нарушения, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия и иногда гипертензия, нарушение проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки в сочетании с остановкой сердца.

Желудочно-кишечная система: рвота, замедленное опорожнение желудка, снижение перистальтики кишечника.

Мышечно-скелетная система: в некоторых случаях сообщалось о рабдомиолизе в связи с токсичностью карбамазепина.

Функция почек: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости, водная интоксикация вследствие АДГ-подобного действия карбамазепина.

Лабораторные данные: гипонатриемия, возможно, метаболический ацидоз, возможно, гипергликемия, повышение концентрации мышечной креатинфосфокиназы.

Лечение

Специфического антидота нет.

Лечение изначально определяется клиническим состоянием пациента. Показана госпитализация, измерение уровня карбамазепина в плазме для подтверждения передозировки карбамазепином и установления степени передозировки.

Опорожнение желудка, промывание желудка и прием активированного угля. Задержка опорожнения желудка может привести к замедлению всасывания, что может привести к рецидиву во время выздоровления от передозировки. Проводят поддерживающую терапию в ОИТ, мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы и тщательную коррекцию электролитного дисбаланса.

Специальные рекомендации

Рекомендовано проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения передозировки карбамазепина.

Следует ожидать рецидива и обострения симптоматики на 2-й и 3-й день после передозировки из-за замедленного всасывания.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противозепитические средства, производные карбоксамида. Код АТХ: N03AF01.

Механизм действия

Спектр противозепитического действия карбамазепина включает: парциальные припадки (простые и сложные) с вторичной генерализацией и без нее; генерализованные тонико-клонические судороги, а также сочетания этих видов судорог.

Механизм действия карбамазепина, действующего вещества Зептола, выяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны перевозбужденных нервов, ингибирует повторяющиеся нейронные разряды и ослабляет распространение возбуждающих импульсов в синапсах. Вполне возможно, что главным механизмом действия препарата является предотвращение повторного образования натрий зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах путем блокады натриевых каналов.

Фармакодинамическое действие

Снижение высвобождения глутамата и стабилизация мембран нейронов могут объяснять противозепитические эффекты, угнетающее действие на обмен дофамина и норадреналина, что может быть причиной антиманиакального действия карбамазепина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Карбамазепин почти полностью всасывается, но скорость всасывания низкая и может различаться в зависимости от лекарственной формы препарата и от пациентов. Пиковые концентрации действующего вещества в плазме достигаются в течение 24 часов после приема разовой дозы таблеток Зептол ретард.

Лекарственная форма ретард демонстрирует примерно на 15% более низкую биодоступность, чем обычная форма высвобождения, в основном из-за значительного снижения пиковых концентраций в плазме, вызванного пролонгированным высвобождением той же дозы карбамазепина. Концентрация в плазме колеблется меньше, но аутоиндукция карбамазепина происходит, как и при применении обычных форм высвобождения карбамазепина.

Было показано, что биодоступность карбамазепина в различных лекарственных формах составляет от 85 до 100%.

Прием пищи не оказывает существенного влияния на скорость и степень всасывания, независимо от лекарственной формы карбамазепина.

Равновесные концентрации карбамазепина в плазме достигаются примерно через 1-2 недели, в зависимости от индивидуальной аутоиндукции карбамазепина и индукции другими фермент-индуцирующими препаратами, а также от состояния до начала лечения, дозы препарата и продолжительности лечения.

Различные составы препаратов, содержащих карбамазепин, могут различаться по биодоступности; во избежание снижения эффекта или риска прорывных судорог или чрезмерных нежелательных реакций может быть благоразумным пациентам избегать замены препаратов, содержащих карбамазепин.

Распределение

Карбамазепин связывается с белками плазмы на 70-80%. Концентрация неизмененного вещества в спинномозговой жидкости и слюне отражает не связанную с белками часть в плазме (20-30%). Было обнаружено, что концентрации в грудном молоке составляют 25-60% от соответствующих уровней в плазме.

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. При условии полного всасывания карбамазепина кажущийся объем распределения составляет от 0,8 до 1,9 л/кг.

Биотрансформация

Карбамазепин метаболизируется в печени, где наиболее важным является эпоксидный путь биотрансформации с образованием производного 10,11-трансдиола и его глюкуронида в качестве основных метаболитов.

Цитохром P450 3A4 был идентифицирован как основная изоформа, ответственная за образование 10,11-эпоксида карбамазепина из карбамазепина. Микросомальная эпоксидгидролаза человека была идентифицирована как фермент, ответственный за образование производного 10,11-трансдиола из карбамазепин-10,11-эпоксида.

9-гидроксиметил-10-карбамоилакридан является второстепенным метаболитом, связанным с этим путем. После однократного перорального приема карбамазепина около 30% выводится с мочой в виде конечных продуктов эпоксидного пути.

Другие важные пути биотрансформации карбамазепина ведут к различным моногидроксилированным соединениям, а также к N-глюкурониду карбамазепина, продуцируемому UGT2B7.

Элиминация

Период полувыведения неизмененного карбамазепина в среднем составляет 36 часов после однократного перорального приема, тогда как после повторного приема он составляет в среднем только 16-24 часа (самоиндукция печеночной монооксигеназной системы), в зависимости от продолжительности приема препарата. У пациентов, получающих сопутствующее лечение другими препаратами, индуцирующими ферменты (например, фенитоин, фенobarбитон), были получены значения периода полувыведения в среднем 9-10 часов.

Средний период полувыведения метаболита 10,11-эпоксида из плазмы составляет около 6 часов после однократного перорального приема самого эпоксида.

После однократного перорального приема карбамазепина в дозе 400 мг 72 % выводится с мочой и 28 % - с фекалиями. С мочой около 2% дозы выводится в виде неизмененного препарата и около 1% в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Фармакокинетика у разных пациентов

Равновесные концентрации карбамазепина в плазме, рассматриваемые как «терапевтический диапазон», значительно различаются у разных людей; для большинства пациентов сообщалось о диапазоне между 4-12 мкг/мл, что соответствует 17-50 мкМоль/л. Концентрации карбамазепина 10, 11-эпоксида (фармакологически активный метаболит): около 30% от уровня карбамазепина.

Особые группы пациентов

Дети

Из-за ускоренного выведения карбамазепина - детям могут потребоваться более высокие дозы карбамазепина (в мг/кг), чем взрослым, для поддержания терапевтических концентраций.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Нет никаких указаний на изменение фармакокинетики карбамазепина у пожилых пациентов по сравнению с молодыми людьми.

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

Нет данных о фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушением функции печени или почек.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на обычных исследованиях токсичности однократных и многократных доз, местной толерантности, генотоксичности и канцерогенного потенциала не выявили особой опасности карбамазепина для человека. Исследований репродуктивной токсичности на животных было недостаточно, чтобы исключить тератогенный эффект карбамазепина у человека.

Канцерогенность

У крыс, получавших карбамазепин в течение двух лет, наблюдалось увеличение частоты гепатоцеллюлярных опухолей у самок и доброкачественных опухолей яичек у самцов. Однако на сегодняшний день нет доказательств того, что эти наблюдения имеют какое-либо отношение к терапевтическому применению карбамазепина у людей.

Репродуктивная токсичность

Данные исследований на животных

Совокупные данные различных исследований на мышах, крысах и кроликах показывают, что карбамазепин не обладает тератогенным потенциалом или обладает лишь незначительным тератогенным потенциалом в дозах, применимых к человеку. Однако исследований на животных было недостаточно, чтобы исключить тератогенный эффект карбамазепина.

Опубликованные исследования показывают, что карбамазепин оказывает тератогенное действие на крыс и мышей (черепно-лицевые пороки развития и пороки развития конечностей), при этом сообщалось об эффектах у мышей в клинически значимых дозах.

В многочисленных исследованиях на грызунах в открытой литературе сообщалось об ограничениях внутриутробного развития (например, уменьшении длины темени и крестца), задержке окостенения скелета и уменьшении массы плода.

В исследовании репродукции на крысах кормящее потомство продемонстрировало снижение прибавки в весе при уровне материнской дозы 192 мг/кг/день.

Имеются сообщения о нейродегенеративных изменениях в головном мозге потомства, подвергнувшегося воздействию карбамазепина во время беременности, в исследованиях на грызунах, опубликованных в открытой литературе. Однако ограничения в дизайне исследования означают, что токсикологическое значение и клиническая значимость этих результатов неясны.

Фертильность

В исследованиях хронической токсичности у крыс, получавших карбамазепин, наблюдалась дозозависимая атрофия яичек и асперматогенез. Предел безопасности этого эффекта неизвестен.

6. Фармацевтические свойства**6.1. Перечень вспомогательных веществ****Каждая таблетка ретард Зептол 200 мг содержит вспомогательные вещества:**

Ядро таблетки: этилцеллюлоза (M50), целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, тальк очищенный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, кроскармеллоза натрия (примелоза).

Оболочка таблетки: эудрагит E100, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 6000, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

Каждая таблетка ретард Зептол 400 мг содержит вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: этилцеллюлоза (M50), целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, тальк очищенный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, кроскармеллоза натрия (примелоза).

Оболочка таблетки: гипромеллоза (Метоцел К-4М), эудрагит E100, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 6000, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Отпуск из аптек: по рецепту врача.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше +25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в алюминиевом стрипе.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Отсутствуют.

7. Держатель регистрационного удостоверения

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.», Индия.
Sun House, Plot No.201 B/1, Western Express Highway,
Goregaon (E), Mumbai – 400 063, Maharashtra, INDIA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Представительство ООО «SUN Pharmaceutical Industries Ltd.» в Республике Беларусь:
220113, г. Минск, ул. Мележа 1, оф.1118-34; Тел./факс: 364-54-57.*

Адрес электронной почты: minsk-office@sunpharma.org.

8. Номер регистрационного удостоверения

5486/02/06/11/16

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)

Дата подтверждения регистрации: 08/11/2016.

10. Дата пересмотра текста