

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФИНЛЕПСИН 200 РЕТАРД, таблетки пролонгированного действия 200 мг
ФИНЛЕПСИН 400 РЕТАРД, таблетки пролонгированного действия 400 мг
Международное непатентованное наименование: карбамазепин (Carbamazepine)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карбамазепин.

Каждая таблетка лекарственного препарата Финлепсин 200 ретард содержит 200 мг карбамазепина.

Каждая таблетка лекарственного препарата Финлепсин 400 ретард содержит 400 мг карбамазепина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия.

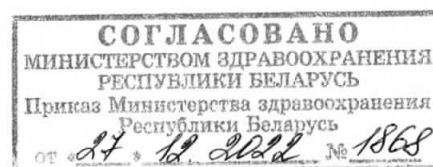
Таблетки пролонгированного действия 200 мг:

От белого до белого с желтоватым оттенком цвета, округлые плоские таблетки со скошенными краями, с крестообразными линиями разлома на обеих сторонах и 4-мя зарубками на боковой поверхности.

Таблетки пролонгированного действия 400 мг:

От белого до белого с желтоватым оттенком цвета, округлые плоские таблетки со скошенными краями, с крестообразными линиями разлома на обеих сторонах и 4-мя зарубками на боковой поверхности.

Таблетку можно разделить на равные дозы.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Эпилепсия - генерализованные тонико-клонические и парциальные приступы.

Примечание: Карбамазепин обычно является неэффективным при абсансах и миоклонических судорожных приступах. Более того, у пациентов с атипичными абсансами (petit mal) возможно утяжеление течения эпилептических приступов.

Пароксизмальная боль при невралгии тройничного нерва.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Таблетки принимают внутрь, как правило, в той же суточной дозе, разделенной на два приема, что и таблетки с немедленным высвобождением. У некоторых пациентов при переходе от других пероральных лекарственных форм карбамазепина на ретардную форму может потребоваться увеличение суточной дозы, в частности, когда карбамазепин используется в комбинированной терапии.

Если лечение начинается с препарата Финлепсин ретард в качестве монотерапии, рекомендуемая начальная суточная доза составляет 100-200 мг один раз или два раза в сутки с дальнейшим медленным увеличением дозы до получения терапевтического эффекта. В среднем эффективная суточная доза составляет 800-1200 мг ежедневно. В некоторых случаях может потребоваться 1600 мг или даже 2000 мг в сутки.

Таблетки ретард проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Препарат можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи. Для удобства применения таблетки можно предварительно растворить в воде. Препарат сохраняет свойство пролонгированного высвобождения действующего вещества после растворения таблетки в жидкости.

Прежде чем принять решение о начале лечения, пациенты тайского происхождения и китайцы должны по возможности пройти обследование на наличие HLA-B*1502, так как с этим аллелем связывают высокий риск развития карбамазепинзависимого синдрома Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4).

Эпилепсия

Доза карбамазепина подбирается индивидуально до достижения адекватного контроля над приступами. Для подбора оптимальной дозы препарата может оказаться полезным определение уровня карбамазепина в плазме крови. При лечении эпилепсии обычно требуются плазменные концентрации карбамазепина примерно от 4 до 12 мкг/мл (от 17 до 50 мкмоль/л).

Взрослые: независимо от лекарственной формы карбамазепина используется схема постепенного увеличения дозы до терапевтического ответа индивидуально для каждого пациента.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше): из-за возможного взаимодействия лекарственных средств доза карбамазепина должна подбираться осторожно.

Дети и подростки: независимо от лекарственной формы карбамазепина используется схема постепенного увеличения дозы до терапевтического ответа индивидуально для каждого пациента.

Рекомендуемая суточная доза 10-20 мг/кг, разделённая на несколько приемов.

Возраст до 5 лет: применение препарата Финлепсин ретард не рекомендуется.

5-10 лет: от 400 до 600 мг в день (2-3 таблетки по 200 мг в день, которые должны быть приняты в виде нескольких разделенных доз).

10-15 лет: от 600 до 1000 мг в день (3-5 x 200 мг таблетки в день, которые должны быть приняты в виде нескольких разделенных доз).

> 15 лет: 800 до 1200 мг в день (также, как и для взрослых).

Максимально допустимая суточная доза:

до 6 лет: 35мг/кг/день;

6-15 лет: 1000 мг/день;

> 15 лет: 1200мг/день.

При возможности Финлепсин ретард (в лекарственной форме замедленного высвобождения) применяется в качестве монотерапии. В комбинированной терапии рекомендуется использовать ту же схему увеличения дозы.

При назначении препарата Финлепсин ретард дополнительно к текущей противоэпилептической терапии дозу повышают постепенно, не изменяя дозы текущего применяемого противоэпилептического препарата или, при необходимости, корректируя ее (см. раздел 4.5).

Невралгия тройничного нерва

Начальная доза препарата составляет 200-400 мг. Дозу медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до 200 мг 3-4 раза в сутки). Для большинства пациентов дозировка 200 мг 3 или 4 раза в сутки оказывается достаточной для контроля болевых ощущений. В некоторых случаях может потребоваться доза 1600 мг. После достижения ремиссии дозу карбамазепина постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 1200 мг/сут.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше):

Из-за лекарственного взаимодействия и различной фармакокинетики противоэпилептических препаратов дозу препарата Финлепсин ретард следует подбирать с осторожностью у пациентов пожилого возраста.

У пожилых пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг два раза в сутки. Начальная доза 100 мг два раза в сутки ежедневно должна медленно повышаться до исчезновения болевых ощущений (обычно до 200 мг 3-4 раза в сутки). Затем дозировку следует постепенно снижать до минимально возможного поддерживающего уровня. Максимальная рекомендуемая доза составляет 1200 мг/сут.

Для профилактики маниакально-депрессивных психозов у пациентов, которые не реагируют на терапию литием

Начальную дозу 400 мг в день, разделенную на 2-3 приема, постепенно увеличивают до достижения контроля над симптомами заболевания (обычно 400 - 600 мг в сутки, в некоторых случаях до 1600 мг, разделенных на 2-3 отдельных приема).

Особые группы пациентов

Почечная/печеночная недостаточность: данных по фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушением почечной или печеночной функции нет.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к карбамазепину или подобным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- атриовентрикулярная блокада;

- пациенты с угнетением костного мозга в анамнезе;

- пациенты с печеночной порфирией (например, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия);

- одновременное применение карбамазепина и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении*Гематологические эффекты*

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 препарата. Общий риск для пациентов, которые не получали терапии, составляет 4,7 на миллион пациентов в год для развития агранулоцитоза и 2 на миллион в год - для развития апластической анемии.

Во время лечения карбамазепином может наблюдаться временное или постоянное снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Полный анализ крови, включая тромбоциты, ретикулоциты и уровень железа в плазме, следует контролировать до начала лечения карбамазепином и регулярно во время лечения.

Пациентов и их родственников следует информировать о ранних признаках и симптомах возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакций. При появлении таких симптомов, как лихорадка, боль в горле, сыпь, язвы в полости рта, легкие кровоподтеки, петехиальные или пурпурные кровоизлияния, пациент должен немедленно обратиться к врачу.

Если во время лечения карбамазепином возникает лейкопения или тромбоцитопения, следует тщательно контролировать общее состояние здоровья и общий анализ крови пациента. Однако прием карбамазепина следует прекратить при развитии тяжелой или прогрессирующей лейкопении, или если лейкопения сопровождается клиническими проявлениями (такими как лихорадка или боль в горле). Прием препарата следует прекратить, если есть какие-либо признаки значительного угнетения функции костного

мозга.

Функция печени

В течение терапии необходимо проводить оценку функции печени на исходном уровне и периодические оценки этой функции в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. При обострении нарушений функции печени или у пациентов с активной фазой заболевания печени необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Некоторые показатели лабораторных анализов, с помощью которых оценивают функциональное состояние печени, у пациентов, принимающих карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Это, вероятно, происходит через индукцию печеночных ферментов. Индукция ферментов может также приводить к умеренному повышению уровня щелочной фосфатазы. Такое повышение функциональной активности печеночного метаболизма не является показанием для отмены карбамазепина.

Тяжелые реакции со стороны печени при применении карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения признаков и симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение карбамазепином приостановить до получения результатов обследования.

Суицидальные мысли и поведение

Было зарегистрировано несколько случаев суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получавших противоэпилептические препараты. Метаанализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, также показал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения при приеме карбамазепина.

Поэтому пациентов необходимо проверить на наличие подобной симптоматики и, если необходимо, назначить соответствующее лечение. Пациентам (и лицам, ухаживающим за пациентами) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидальных мыслей и поведения.

Серьезные дерматологические реакции

Серьезные дерматологические реакции, которые включают токсический эпидермальный некролиз (ТЭН или синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении карбамазепина возникают очень редко. Пациентам с серьезными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь фатальный характер. Большинство случаев развития ССД/ТЭН отмечаются в течение первых нескольких месяцев терапии. По оценкам, эти реакции возникают у от 1 до 6 на 10 000 новых пациентов в странах с преимущественно европеоидным населением, но риск в некоторых азиатских странах оценивается примерно в 10 раз выше. При развитии признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например, ССД, синдром Лайелла / ТЭН), прием препарата следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

Появляется все больше данных о роли различных аллелей HLA в предрасположенности пациентов к иммуноопосредованным нежелательным реакциям (см. раздел 4.4).

*Аллель HLA-B * 1502 - у ханьцев, тайцев и других азиатских популяций*

Ретроспективные исследования пациентов этнической группы Хан и тайского происхождения продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллеля (HLA)-B*1502. Распространенность аллеля HLA-B*1502 среди населения этнической группы Хан и людей тайского происхождения

составляет около 10%. По возможности перед началом лечения карбамазепином этих лиц следует обследовать на наличие этого аллеля. Если анализ пациента на наличие аллеля (HLA)-B*1502 дает положительный результат, то лечение карбамазепином начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, которые прошли обследование и получили отрицательный результат по (HLA)-B*1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут встречаться.

Имеются некоторые 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, например, у европейцев, африканцев, латиноамериканцев, а также у японцев и корейцев (< 1%).

*Аллель HLA-A * 3101 - европейское происхождение и японское население*

Имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что HLA-A*3101 связан с повышенным риском индуцированных карбамазепином кожных нежелательных реакций на лекарственные препараты, включая ССД, ТЭН, лекарственную сыпь с эозинофилией (DRESS) или менее тяжелый острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и макулопапулезную сыпь (см. раздел 4.8) у лиц европейского происхождения и японцев. Частота HLA-A*3101 аллеля варьирует в широких пределах в различных этнических группах: у 2-5% представителей европейской этнической группы и приблизительно у 10% в японской.

Наличие HLA-A*3101 аллели увеличивает риск развития индуцированных карбамазепином кожных реакций (в основном менее тяжелых) с 5,0% до 26,0% в общей популяции среди пациентов североамериканского происхождения, в то время как его отсутствие этот риск снижает с 5,0% до 3,8%.

Недостаточно данных, подтверждающих рекомендацию о проведении скрининга на 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 превышают риски.

Другие кожные реакции

Могут возникать легкие кожные реакции (такие как макулярная или пятнисто-папулезная экзантема), которые в основном преходящи и не опасны для жизни. Обычно они исчезают в течение нескольких дней/недель лечения той же дозой или после ее снижения. Поскольку иногда трудно отличить ранние признаки серьезных кожных реакций от легких преходящих реакций, следует тщательно наблюдать за пациентом и в случае ухудшения симптомов лечение карбамазепином следует немедленно прекратить.

Не было установлено, что наличие аллеля HLA-B*1502 может свидетельствовать о риске возникновения менее серьезных побочных кожных реакций, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным препаратам или незначительные высыпания (макулопапулезная сыпь).

Гиперчувствительность

Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией (DRESS), множественные реакции гиперчувствительности медленного типа с лихорадкой, высыпанием, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушение

внутрипеченочных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможно влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстую кишку) (см. раздел 4.8).

Следует немедленно прекратить прием карбамазепина при появлении любых признаков и симптомов реакций гиперчувствительности.

Пациентов с тяжелыми реакциями гиперчувствительности на карбамазепин следует информировать о том, что примерно у 25–30% таких пациентов могут возникать реакции гиперчувствительности на окскарбазепин.

Перекрестная гиперчувствительность может возникать между карбамазепином и ароматическими противосудорожными препаратами (например, фенитоином, примидоном и фенобарбиталом).

При появлении признаков и симптомов гиперчувствительности применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

Эпилептические приступы

Финлепсин ретард следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, которые включают абсансы (типичные или нетипичные). При этих состояниях препарат может провоцировать приступы. В случае провоцирования приступов применение препарата следует немедленно прекратить.

Повышение частоты приступов может иметь место при переходе от пероральных форм препарата к суппозиториям.

Снижение дозы и отмена препарата

Внезапная отмена препарата может спровоцировать приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно. При необходимости немедленной отмены препарата пациентам с эпилепсией переход на новый противосудорожный препарат нужно осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами.

Женщины детородного возраста

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

Карбамазепин не следует назначать женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда польза оценивается как превышающая риски после тщательного рассмотрения альтернативных подходящих вариантов лечения.

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

Перед началом лечения карбамазепином женщины детородного возраста следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение не менее двух недель после прекращения лечения. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к недостаточности терапевтического эффекта гормональных контрацептивов, поэтому женщин детородного возраста следует консультировать относительно применения других эффективных методов контрацепции (см. разделы 4.5 и 4.6).

Женщин детородного возраста следует проинформировать о необходимости проконсультироваться с врачом, как только она планирует беременность, чтобы обсудить переход на альтернативные методы лечения до зачатия и до прекращения контрацепции (см. раздел 4.6).

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

Эндокринные эффекты

Зарегистрированы случаи межменструальных кровотечений у женщин, получавших карбамазепин в комбинации с гормональными противозачаточными средствами. Поскольку карбамазепин индуцирует ферменты печени, это может стать причиной снижения эффективности гормональных контрацептивов. Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать рассмотреть возможность применения альтернативных форм контрацепции во время применения препарата.

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

Мониторинг уровня препарата в плазме крови

Несмотря на то, что корреляция между дозировкой и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью недостоверная, контроль уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в следующих случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплаенса пациента, при беременности, при лечении детей и подростков, при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности и при применении более одного препарата (см. раздел 4.5).

Меры предосторожности

Финлепсин ретард следует назначать только под врачебным контролем 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, и пациентов с прерванными курсами терапии препаратами карбамазепина.

Рекомендуется проведение общего анализа мочи и определения уровня азота мочевины в крови в начале и с определенной периодичностью во время терапии.

Гипонатриемия

Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующим нарушением функции почек, которое связано с пониженным уровнем натрия, или у пациентов с сопутствующим лечением средствами, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), перед лечением следует измерить уровень натрия в крови. Далее уровни натрия в крови следует измерять каждые 2 недели, затем – с интервалом в один месяц в течение первых трех месяцев лечения или согласно клинической необходимости. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. В случае развития гипонатриемии следует ограничить потребление жидкости.

Гипотиреозидизм

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы, в связи с этим необходимо увеличение дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы у пациентов с гипотиреозидизмом. Следовательно, рекомендуется контролировать функцию щитовидной железы для коррекции дозы заместительной терапии.

Антихолинергические эффекты

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

Психические эффекты



Следует помнить о вероятности активизации латентного психоза, у пациентов пожилого возраста – спутанности сознания или возбуждения.

Взаимодействия

Одновременное применение ингибиторов СYP3A4 или ингибиторов эпоксидгидролазы с карбамазепином может вызвать нежелательные реакции (повышение уровня карбамазепина или карбамазепин-10,11 эпоксида в плазме крови соответственно). Дозу карбамазепина следует корректировать соответствующим образом и/или контролировать его уровень в плазме крови.

Одновременное применение индукторов СYP3A4 с карбамазепином может снизить концентрацию карбамазепина в плазме крови и его терапевтический эффект, в то время как прекращение приема индукторов СYP3A4 может повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови. Возможно потребуются коррекция дозировки препарата Финлепсин ретард.

Карбамазепин является мощным индуктором СYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II в печени, что может привести к снижению концентрации в плазме одновременно вводимых лекарственных препаратов, которые метаболизируются в основном СYP3A4 (см. раздел 4.5).

Пациенток репродуктивного возраста следует предупредить о том, что одновременное применение препарата Финлепсин ретард с гормональными контрацептивами может привести к неэффективности этого вида контрацепции. При применении препарата Финлепсин ретард рекомендуются альтернативные негормональные методы контрацепции (см. разделы 4.5 и 4.6).

Падения

Лечение карбамазепином ассоциировалось с атаксией, головокружением, сонливостью, гипотензией, спутанностью сознания, седацией, которые могут привести к падению и, следовательно, к переломам или другим травмам. У пациентов с заболеваниями, состояниями или получающих лекарственные средства, которые могут усугубить вышеуказанные эффекты, необходимо периодически оценивать риск падения при длительном лечении карбамазепином.

Перевод пациента с приема таблеток на прием таблеток ретард

Клинический опыт показывает, что у некоторых пациентов при применении таблеток ретард может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата. Учитывая лекарственные взаимодействия и разную фармакокинетику противоэпилептических препаратов, пациентам пожилого возраста дозы следует подбирать с осторожностью.

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 побочных 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 ферментных печеночных систем первой и второй фазы и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися СYP 3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме.

6433 - 2018

Поскольку превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи микросомального фермента эпоксид гидролазы, применение карбамазепина вместе с ингибиторами эпоксид гидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида.

Противопоказанное взаимодействие

Поскольку карбамазепин структурно близок к трициклическим антидепрессантам, карбамазепин не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО; перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора МАО (минимум за две недели или раньше, если это позволяют клинические обстоятельства).

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови

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

Анальгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен.

Андрогены: даназол.

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

Антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, тразодон.

Противоэпилептические: вигабатрин.

Противогрибковые средства: азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пациентам, которые получают лечение вориконазолом или итраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигистаминные препараты: лоратадин.

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: циметидин, омепразол.

Другие ингредиенты: 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 привести к развитию побочных реакций (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), следует корректировать дозу карбамазепина и/или контролировать уровень препарата в плазме крови при одновременном применении со следующими препаратами: кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валнооктамид и валпромид, бриварацетам.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови

Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина при одновременном применении с нижеприведенными препаратами:

Противоэпилептические препараты: окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (во избежание интоксикации фенитоином и субтерапевтической концентрации карбамазепина рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл перед началом лечения карбамазепином) и фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные отчасти 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, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

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

Карбамазепин может снизить концентрацию и уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты некоторых препаратов. Может потребоваться коррекция доз нижеприведенных 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 (например, варфарин, аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан и эдоксабан).

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

Противорвотное: апрепитант.

Противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосуксимид, ламотриджин, эсликарбазепин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Во избежание интоксикации фенитоином и субтерапевтической концентрации карбамазепина рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл перед началом лечения карбамазепином. Сообщалось о единичных случаях увеличения уровня мефенитоина в плазме крови.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол. Пациентам, которые получают лечение вориконазолом или итраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигельминтные препараты: альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимуc.

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

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

Анксиолитики: алпразолам.

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, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин.

Кортикостероиды: (в частности, преднизолон, дексаметазон).

Средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Тиреоидные препараты: левотироксин.

Взаимодействие с другими препаратами: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестероны (следует рассмотреть альтернативные методы контрацепции).

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 перепаратов 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).

Одновременная терапия карбамазепином с некоторыми диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может привести к возникновению симптоматической гипонатриемии.

Карбамазепин может противодействовать эффектам недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). В случае применения такой комбинации может возникнуть необходимость повышения доз этих препаратов; следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов, поскольку прекращение действия миорелаксантов возможно быстрее, чем ожидалось.

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

Одновременное применение карбамазепина с пероральными антикоагулянтами прямого действия (ривароксабан, дабигатран, апиксабан и эдоксабан) может привести к снижению концентрации в плазме пероральных антикоагулянтов прямого действия, что ведет к возникновению риска тромбоза. Поэтому, при необходимости одновременного приема этих лекарственных средств, рекомендуется проводить более тщательный мониторинг признаков и симптомов тромбоза.

Влияние на серологические исследования

Карбамазепин может дать ложноположительный результат ВЭЖХ-анализа при определении концентрации перфеназина. Карбамазепин и 10,11-эпоксид могут дать ложноположительный результат иммунологического анализа методом поляризованной флуоресценции для определения концентрации трициклических антидепрессантов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Риск, связанный с приемом противоэпилептических лекарственных препаратов

Все женщины детородного возраста, получающие противоэпилептическое лечение, особенно женщины, планирующие беременность, и беременные женщины должны получить консультацию врача-специалиста относительно потенциального риска для плода, вызванного как судорогами, так и противоэпилептической терапией.

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 предпочтительна для лечения эпилепсии во время беременности, когда это возможно, потому что терапия несколькими ПЭП может быть связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от связанных ПЭП.

Риски, связанные с карбамазепином

Карбамазепин проникает через плаценту у человека. Пренатальное воздействие карбамазепина может увеличить риск врожденных пороков развития и других неблагоприятных исходов развития. У человека воздействие карбамазепина во время беременности связано с частотой серьезных пороков развития в 2-3 раза выше, чем в общей популяции, которая составляет 2-3%. Пороки развития, такие как дефекты нервной трубки, включая расщепление позвоночника, черепно-лицевые дефекты, включая расщелину губы/нёба, пороки развития сердечно-сосудистой системы, дефекты мочеполового тракта, включая гипоспадию, пороки развития скелета, гипоплазия пальцев и аномалии, затрагивающие различные системы организма, были зарегистрированы у потомства женщин, принимавших карбамазепин во время беременности. Рекомендуется специализированное антенатальное наблюдение за этими пороками развития.

Сообщалось о нарушениях развития нервной системы у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, принимавших карбамазепин отдельно или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности. Исследования, связанные с риском нарушений развития нервной системы у детей, подвергшихся воздействию карбамазепина во время беременности, противоречивы, и риск нельзя исключить.

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

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск пороков развития при применении карбамазепина может быть дозозависимым, т.е. при дозе < 400 мг в день частота развития пороков развития была ниже, чем при применении более высоких доз 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 в плазме крови. Концентрация в плазме может поддерживаться в нижней части терапевтического диапазона от 4 до 12 мкг/мл при сохранении контроля над приступами.

Сообщалось, что некоторые противоэпилептические препараты, такие как карбамазепин, снижают уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови. Этот дефицит может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у потомства женщин, страдающих эпилепсией. Прием фолиевой кислоты рекомендуется до и во время беременности. Для предотвращения нарушения свертываемости крови у потомства рекомендуется принимать витамин K1 матери в течение последних недель 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

Сообщалось о нескольких случаях эпилептических приступов и/или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали карбамазепин одновременно с другими противосудорожными средствами. Кроме того, сообщалось также о нескольких случаях рвоты, диареи и/или гипотрофии у новорожденных, матери которых получали карбамазепин. Возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома «отмены».

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

Кормление грудью

Карбамазепин проникает в грудное молоко (25-60% от концентрации в плазме крови). Следует учитывать преимущества грудного вскармливания и потенциальные нежелательные реакции у грудного ребенка. Матери, получающие карбамазепин, могут кормить своих детей грудью, при условии наблюдения за ребенком на предмет возможных нежелательных реакций (например, чрезмерная сонливость, аллергические кожные реакции). В случае возникновения нежелательных реакций грудное вскармливание следует прекратить.

Сообщалось о нескольких случаях холестатического гепатита у новорожденных, получавших карбамазепин в дородовой период и/или во время грудного вскармливания. Поэтому дети, находящиеся на грудном вскармливании у матерей, принимавших карбамазепин, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения неблагоприятных гепатобилиарных эффектов.

Женщины детородного возраста

Карбамазепин не следует назначать женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда после тщательного рассмотрения альтернативных подходящих вариантов лечения будет установлено, что потенциальная польза превышает риски. Женщина должна

быть полностью информирована и понимать риск потенциального вреда для плода в случае приема карбамазепина во время беременности и, следовательно, важность планирования любой беременности. Перед началом лечения карбамазепином следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность у женщин детородного возраста.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение не менее двух недель после прекращения лечения. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к недостаточности терапевтического эффекта гормональных контрацептивов (см. раздел 4.5), поэтому женщин детородного возраста следует консультировать относительно применения других эффективных методов контрацепции. Следует использовать по крайней мере один эффективный метод контрацепции (например, внутриматочную спираль) или два взаимодополняющих метода контрацепции, включая барьерный метод. В каждом конкретном случае при выборе метода контрацепции следует оценивать индивидуальные обстоятельства, вовлекая пациентку в обсуждение.

Фертильность

Были очень редкие сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или аномалиях сперматогенеза.

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

Финлепсин ретард может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения препаратом Финлепсин ретард могут возникнуть головокружение и сонливость из-за неблагоприятного действия препарата на центральную нервную систему, особенно в начале терапии при высоких дозах, а также в сочетании с препаратами, влияющими на ЦНС, или при одновременном приеме с алкоголем. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

В начале лечения карбамазепином, особенно в случае высокой начальной дозы, или при лечении пациентов пожилого возраста, некоторые виды нежелательных реакций встречаются очень часто или часто, например, нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, повышенная утомляемость, диплопия); желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота) и кожные аллергические реакции. Дозозависимые нежелательные реакции обычно проходят спонтанно в течение нескольких дней или после постепенного снижения дозы. Нежелательные реакции со стороны ЦНС могут проявляться при относительной передозировке или при значительных колебаниях уровня в плазме крови. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию карбамазепина в плазме и разделить суточную дозу на более мелкие (например, 3-4) дробные дозы.

Нежелательные реакции на лекарственные средства сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости, а в пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	
<i>Очень часто:</i>	Лейкопения
<i>Часто:</i>	Тромбоцитопения, эозинофилия
<i>Редко:</i>	Лейкоцитоз, лимфаденопатия
<i>Очень редко:</i>	Агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластная анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия
<i>Неизвестно:</i>	Угнетение функции костного мозга
Нарушения со стороны иммунной системы:	
<i>Редко:</i>	Полиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, нарушением функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушение внутрипеченочных протоков). Указанные проявления встречаются в различных комбинациях. Возможны нарушения со стороны других органов (печень, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка)
<i>Очень редко:</i>	Анафилактические реакции, отек Квинке, гипогаммаглобулинемия
<i>Неизвестно**:</i>	Синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией (DRESS)
Инфекции и инвазии:	
<i>Неизвестно**:</i>	Реактивация вируса простого герпеса 6 типа
Эндокринные нарушения:	
<i>Часто:</i>	Отек, задержка жидкости, увеличение веса, гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к гипергидратации, сопровождающейся слабостью, 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 другие формы порфирии), хроническая порфирия (поздняя кожная порфирия)
<i>Неизвестно:</i>	Гипераммониемия
Психические нарушения:	
<i>Редко:</i>	Галлюцинации (визуальные или слуховые), депрессия, агрессивность, возбуждение, беспокойство, спутанность сознания
<i>Очень редко:</i>	Активация психоза

Нарушения со стороны нервной системы:	
Очень часто:	Головокружение, атаксия, сонливость
Часто:	Головная боль, двоение в глазах
Нечасто:	Аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор, дистония, тики), нистагм
Редко:	Дискинезии, нарушения движения глаз, нарушения речи (например, дизартрия или невнятная речь), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезии и парезы
Очень редко:	Злокачественный нейрорепитический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия
Неизвестно**:	Ухудшение памяти, седативный эффект
Нарушения со стороны органа зрения:	
Часто:	Расстройства аккомодации (например, нечеткость зрения)
Очень редко:	Помутнение хрусталика, конъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:	
Очень редко:	Нарушения слуха, например, шум в ушах, гиперacusis, тугоухость, изменение высоты тона восприятия
Нарушения со стороны сердца:	
Редко:	Нарушения сердечной проводимости
Очень редко:	Брадикардия, аритмия, атриовентрикулярная блокада с обмороками, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца
Нарушения со стороны сосудов:	
Редко:	Гипертензия или гипотензия
Очень редко:	Сосудистый коллапс, тромбоз, тромбоз легочной артерии (например, тромбоз легочной артерии)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	
Очень редко:	Легочная гиперчувствительность, проявляющаяся, например, лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией
Желудочно-кишечные нарушения:	
Очень часто:	Тошнота, рвота
Часто:	Сухость во рту, при использовании суппозитория возможны раздражение прямой кишки
Нечасто:	Диарея, запор
Редко:	Боль в животе
Очень редко:	Глоссит, стоматит, панкреатит
Неизвестно**:	Колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	

<i>Редко:</i>	Холестатический гепатит паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, синдром исчезающих желчных протоков, желтуха
<i>Очень редко:</i>	Гранулематозное поражение печени, печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	
<i>Очень часто:</i>	Крапивница, возможна тяжелая форма аллергического дерматита
<i>Нечасто:</i>	Эксфолиативный дерматит
<i>Редко:</i>	Системная красная волчанка, зуд
<i>Очень редко:</i>	Синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз, реакции фоточувствительности, многоформная эритема, узловатая эритема, изменение пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос, гирсутизм
<i>Неизвестно**:</i>	Острый генерализованный экзантематозный пустулез**, лихеноидный кератоз, онихомадезис
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>	
<i>Редко:</i>	Мышечная слабость
<i>Очень редко:</i>	Нарушения метаболизма костной ткани (снижение в плазме крови кальция и 25-гидроксиколекальциферола), что приводит к остеомалации/остеопорозу, артралгии, миалгии, мышечным спазмам
<i>Неизвестно**:</i>	Переломы
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>	
<i>Очень редко:</i>	Интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия и повышение уровня мочевины в крови (азотемия)), частое мочеиспускание, задержка мочи
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:</i>	
<i>Очень редко:</i>	Нарушения сперматогенеза (с уменьшением количества сперматозоидов и/или их подвижности), расстройства половой функции / эректильная дисфункция
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
<i>Очень часто:</i>	Усталость
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур:</i>	
<i>Неизвестно**:</i>	Падение (связанное с вызванными лечением карбамазепином атаксией, головокружением, сонливостью, гипотензией, спутанностью сознания, седацией)
<i>Лабораторные и инструментальные данные:</i>	
<i>Очень часто:</i>	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени), как правило, не имеет клинического значения
<i>Часто:</i>	Повышение щелочной фосфатазы крови
<i>Нечасто:</i>	Повышение уровня трансаминаз

Очень редко:	Повышение внутриглазного давления; повышение концентрации холестерина в крови, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов; изменения показателей функции щитовидной железы: снижение L-тироксина (свободного тироксина, тироксина, трийодтиронина) и повышение в крови уровня тиреотропного гормона, обычно без клинических проявлений; повышение концентрации пролактина в сыворотке крови.
--------------	---

* – в некоторых азиатских странах сообщается как редкое явление (см. раздел 4.4).

** – нежелательные реакции на лекарственные средства из спонтанных сообщений (частота неизвестна).

Имеются также сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах при длительной терапии карбамазепином. Механизм влияния карбамазепина на метаболизм костной ткани не выяснен.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Возникающие при передозировке симптомы и жалобы обычно отражают нарушения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, упомянутые в разделе 4.8.

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

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

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

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

Скелетно-мышечная система: в некоторых случаях сообщалось о рабдомиолизе в связи с токсичностью карбамазепина.

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипергидратация вследствие эффекта карбамазепина, сходного с действием антидиуретического гормона.

Лабораторно-инструментальные показатели: гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.

Лечение:

Специфический антидот отсутствует.

Первоначально лечение должно основываться на клиническом состоянии пациентов; показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки.

Проводится промывание желудка, назначается активированный уголь (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2 и 3 сутки и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления). Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, температуры тела, корнеальных рефлексов, функции почек и мочевого пузыря, коррекция электролитных расстройств.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке карбамазепином.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противозепилептическое средство.

Код АТХ. N03AF01.

Механизм действия

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

Механизм действия карбамазепина выяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны слишком 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 высвобождения глутамата и стабилизацией мембран нейронов, в то время как антиманиакальный эффект может быть обусловлен угнетением метаболизма дофамина и норадреналина.

5.2. Фармакокинетика

Всасывание

После приема таблеток карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После однократного приема обычной таблетки максимальная концентрация в плазме (С_{max}) достигается через 12 часов. Не отмечено клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм препарата для приема внутрь. После однократного приема внутрь таблетки, содержащей 400 мг карбамазепина, среднее начение С_{max} неизмененного активного вещества достигает около 4,5 мкг/мл.

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

Равновесные концентрации в плазме достигаются в пределах 1-2 недель. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне. Это зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукции другими лекарственными средствами, которые применяются одновременно), а также от состояния пациента, дозы и длительности лечения.

Биодоступность различных лекарственных средств и карбамазепина может варьировать, что необходимо учитывать, чтобы не снижать терапевтический эффект и не

увеличивать риск развития серьезных побочных эффектов.

Карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После однократного приема обычной таблетки максимальная концентрация в плазме (С_{max}) достигается через 24 часа. Ретардная форма обеспечивает более продолжительное высвобождение и меньшие колебания плазменных уровней карбамазепина.

Биодоступность карбамазепина составляет 85-100%.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина. Равновесные концентрации в плазме достигаются в пределах 1-2 недель, зависит от индивидуальных особенностей метаболизма пациента, приема других лекарственных средств, а также от состояния пациента, формы лекарственного средства, дозы и длительности лечения, что необходимо учитывать при замене лекарственного средства. Чтобы исключить уменьшение терапевтического эффекта и увеличение риска развития серьезных побочных эффектов необходимо учитывать особенности биодоступности карбамазепина в различных лекарственных формах.

Распределение

При полной абсорбции карбамазепина кажущийся 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 неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле несвязанного с белками активного вещества (20-30%). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60% от уровня в плазме крови.

Метаболизм

Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, в результате чего образуются основные метаболиты: 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим 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 примерно 30% активного вещества обнаруживается в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма. Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию различных моногидроксилатных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется с участием уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

Выведение

После однократного приема 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 продолжительности лечения. У пациентов, одновременно принимающих другие препараты, которые индуцируют ту же ферментную систему печени (например, фенитоин, фенobarбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 часов. Средний период полувыведения метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет приблизительно 6 часов после разового перорального приема эпоксида. После однократного перорального 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 примерно 1% - в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

В связи с более высоким уровнем метаболизма для поддержания терапевтической концентрации детям могут потребоваться более высокие дозы карбамазепина (в мг/кг) по сравнению со взрослыми.

Пациенты с нарушенной функцией почек или печени

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии особой опасности для человека, основанной на результатах стандартных исследований острой и хронической токсичности, генотоксичности и канцерогенного потенциала. Однако исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно, чтобы исключить тератогенное действие карбамазепина на человека.

Канцерогенность

У крыс, получавших карбамазепин в течение двух лет, наблюдалась повышенная частота гепатоцеллюлярных опухолей у самок и доброкачественных опухолей яичек у самцов. Однако в настоящее время нет никаких доказательств того, что эти наблюдения имеют какое-либо значение для терапевтического применения карбамазепина у человека.

Репродуктивная токсичность

Совокупные данные различных исследований на животных (на мышах, крысах и кроликах) указывают на то, что карбамазепин не обладает или обладает лишь незначительным тератогенным потенциалом в дозах, соответствующих человеческим. Однако исследований на животных было недостаточно, чтобы исключить тератогенный эффект карбамазепина. Опубликованные исследования показывают, что карбамазепин является тератогеном у крыс и мышей (черепно-лицевые пороки развития и пороки развития конечностей), причем о его эффектах у мышей сообщалось в клинически значимых дозах.

В многочисленных исследованиях на грызунах в открытой литературе сообщалось об ограничениях внутриутробного роста (например, уменьшении длины от макушки до крестца), задержке окостенения скелета и снижении массы плода.

В исследовании размножения на крысах, кормящих потомство, продемонстрировано снижение прибавки в массе при уровне материнской дозы 192 мг/кг/сут.

В опубликованных в литературе исследованиях на грызунах есть несколько сообщений о нейродегенеративных изменениях в мозге потомства, подвергнувшегося воздействию карбамазепина во время беременности. Однако ограничения в дизайне исследования означают, что токсикологическая значимость и клиническая значимость этих результатов неясны.

Фертильность

В исследованиях хронической токсичности у крыс, получавших карбамазепин, наблюдались дозозависимая атрофия яичек и асперматогенез. Безопасность этого эффекта неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Метакрилата аммония сополимер тип В (Eudragit® RS 30 D), глицерина триацетат,

тальк, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1 : 1)(Eudragit® L30D-55),
целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат.

6433 - 2018

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.



6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке ПВХ/ПВДХ/алюминий.

По 5, или по 10, или по 20 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Нет особых требований.

6.7. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения и производитель:

Teva Operations Poland Sp.z.o.o./ Тева Оператион Поланд Ср.з.о.о.
ул. Могильска 80, 31-546 Краков, Польша.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство ООО «Actavis International Limited» (Республика Мальта) в Республике Беларусь

220030 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 2-ой этаж, офисы 132, 135.

Тел. +375 17 388 68 17

Info.Belarus@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

8332/07/12/18

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 31.01.2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Финлепсин 200 ретард, Финлепсин 400 ретард доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.rceth.by/>

