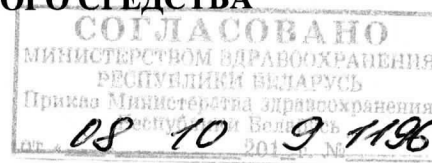


**ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА****Торговое название**

КАРБАМАЗЕПИН

**Международное непатентованное название**

Карбамазепин/ Carbamazepine

**Описание**

От белого до почти белого цвета, круглая, плоская таблетка без оболочки с тиснением 'Z2' с одной стороны и 'INTAS' и риской с другой стороны таблетки.

**Состав**

**действующее вещество:** карбамазепин 200 мг

**вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный, этилцеллюлоза, повидон (К-30), полисорбат 80, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк.

**Лекарственная форма**

Таблетки 200мг

**Фармакологические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Противозепилептические средства. Производные карбоксамида.

**Код АТХ:** N03AF01

**Показания к применению**

1. Эпилепсия – генерализованные тонико-клонические и парциальные припадки.

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

2. Пароксизмальная боль при невралгии тройничного нерва.

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

**Способ применения и дозировка**

Препарат можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

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

**Эпилепсия**

В тех случаях, когда это возможно, карбамазепин следует назначать в виде монотерапии. Лечение начинают с применения низкой суточной дозы, которую в дальнейшем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется 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).

При назначении препарата КАРБАМАЗЕПИН дополнительно к текущей противозепилептической терапии, дозу КАРБАМАЗЕПИНА постепенно повышают, не изменяя дозы текущего применяемого противозепилептического препарата или, при необходимости, корректируя ее.

Для взрослых начальная доза карбамазепина составляет по 100-200 мг один или два раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального эффекта; обычно он достигается при дозе 400 мг/сут, которая распределяется на 2-3 приема. Некоторым больным может потребоваться увеличение дозы карбамазепина до 1600 мг или 2000 мг в сутки.

*Пациенты пожилого возраста:* из-за возможного взаимодействия лекарственных средств, доза карбамазепина должна подбираться осторожно.

*Дети:* доза должна подбираться для каждого пациента индивидуально. Для определения оптимальной дозы карбамазепина рекомендуется определять уровень карбамазепина в плазме. Рекомендуемая суточная доза 10-20 мг/кг, разделённая на несколько приёмов. Таблетки могут быть назначены только детям 5 лет и старше.

НД РБ

5-10 лет: 2 - 3 раза в день по 200 мг;  
10-15 лет: 3 - 5 раз в день по 200 мг.

4 0 8 9 - 2 0 1 7

#### Невралгия тройничного нерва

Начальная доза препарата КАРБАМАЗЕПИН составляет 200-400 мг. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Потом дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Рекомендованная начальная доза для пациентов пожилого возраста составляет по 100 мг 2 раза в сутки.

#### Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах

Диапазон доз: примерно от 400 до 1 600 мг в сутки, обычно - от 400 до 600 мг в сутки, разделенных на 2-3 приема. При остром маниакальном состоянии рекомендуется достаточно быстрое повышение дозы, в то время как с целью обеспечения оптимальной толерантности в рамках поддерживающей терапии при биполярных расстройствах рекомендуется постепенное повышение малыми дозами.

#### Меры предосторожности

КАРБАМАЗЕПИН 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, содержащими карбамазепин.

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

Карбамазепин проявляет легкую антихолинергическую активность, поэтому пациентов с повышенным внутриглазным давлением следует предупредить и проконсультировать о возможных факторах риска.

Следует помнить о возможной активации скрытых психозов, а у пациентов пожилого возраста - о возможной активации спутанности сознания или возбуждения.

Препарат обычно неэффективен при абсансах (малые эпилептические приступы) и миоклонических приступах. Отдельные случаи свидетельствуют о том, что усиление приступов возможно у пациентов с атипичными абсансами.

#### 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 карбамазепина. Общий риск для людей, которые не получали терапии, составляет 4,7 на 1000000 пациентов в год для развития агранулоцитоза и 2 на 1000000 в год - для развития апластической анемии.

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

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

Периодически или часто отмечается временное или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов в крови в связи с приемом карбамазепина. Однако для большинства этих случаев подтверждена их транзиторность, и они не свидетельствуют о развитии апластической анемии

или агранулоцитоза. До начала терапии и периодически во время ее проведения необходимо осуществлять анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

### **Серьезные дерматологические реакции**

4 0 8 9 - 2 0 1 7

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 лечения карбамазепином. При развитии признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например, ССД, синдром Лайелла / ТЭН), прием карбамазепина следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

#### Фармакогеномика

Появляется все больше свидетельств о влиянии различных аллелей HLA на склонность пациента к возникновению побочных реакций, связанных с иммунной системой.

#### *Связь с (HLA)-B \* 1502*

Ретроспективные исследования пациентов-китайцев этнической группы Хан продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллеля (HLA)-B \* 1502. Распространение аллеля (HLA)-B \* 1502 незначительно среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения.

У пациентов, которые рассматриваются как генетически относящиеся к группам риска, перед началом лечения карбамазепином следует проводить тестирование на присутствие аллеля (HLA)-B \* 1502. Если анализ пациента на присутствие 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 еще встречаться.

#### *Связь с HLA-A \* 3101*

Лейкоцитарный антиген человека может быть фактором риска развития кожных побочных реакций, таких как ССД, ТЭН, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), макулопапулезная сыпь. Если анализ выявляет наличие аллеля HLA-A \* 3101, то от применения карбамазепина следует воздержаться.

#### *Ограничение генетического скрининга*

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующий клинический надзор и лечение пациентов. Роль в возникновении этих тяжелых кожных побочных реакций играют другие возможные факторы, такие как дозировка противосудорожного средства, соблюдение режима терапии, сопутствующая терапия. Влияние других заболеваний на развитие кожных нарушений не изучались.

#### Другие дерматологические реакции.

Возможно развитие быстротекущих и таких, которые не угрожают здоровью, легких дерматологических реакций, например, изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании, так и после снижения дозы. Вместе с тем, поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций порой сложно отличить от умеренных быстротекущих реакций, пациент должен находиться под наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если с его продолжением дерматологическая реакция ухудшится.

### **Гиперчувствительность**

Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая медикаментозную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром), множественные реакции гиперчувствительности медленного типа с лихорадкой, высыпанием, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков, которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможное влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстую кишку).

Пациентов с реакциями гиперчувствительности на карбамазепин нужно проинформировать о том, что примерно 25-30% таких пациентов также могут иметь реакции гиперчувствительности на окскарбазепин.

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

При появлении признаков и симптомов, указывающих на гиперчувствительность, применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

#### **Эпилептические приступы**

Карбамазепин 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 карбамазепина следует немедленно прекратить.

#### **Функция печени**

В течение терапии препаратом 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.

#### **Функция почек**

Рекомендуется проводить оценку функции почек и определение уровня азота мочевины в начале и периодически в течение курса 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 лекарственными 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 следует измерять каждые 2 недели, затем - с интервалом в один месяц в течение первых трех месяцев лечения или по клинической необходимости. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. В данном случае следует ограничивать количество употребления воды.

#### **Гипотиреозидизм**

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы, в связи с этим необходимо увеличение дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы у пациентов с гипотиреозидизмом.

### **Антихолинергические эффекты**

Карбамазепин обладает умеренной антихолинергической активностью. Таким образом, пациенты с повышенным внутриглазным давлением должны находиться под наблюдением во время терапии.

### **Психические расстройства**

Следует помнить о вероятности активизации латентного психоза и у пациентов пожилого возраста - спутанность сознания или возбуждение.

### **Суицидальные мысли и поведение**

Было зарегистрировано несколько случаев суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. 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.

### **Эндокринные эффекты**

Были зарегистрированы случаи прорывных кровотечений у женщин, получавших карбамазепин в комбинации с гормональными противозачаточными средствами. Поскольку карбамазепин может негативно влиять на эффективность гормональных контрацептивов, женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать рассмотреть возможность применения альтернативных форм контрацепции во время применения препарата. Через индукцию ферментов печени карбамазепин может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогенов и/или прогестерона (т.е. препятствовать эффективной 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, мониторинг 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.

### **Снижение дозы и отмена препарата**

Внезапная отмена препарата может спровоцировать приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев. При необходимости немедленной отмены препарата пациентам с эпилепсией переход на новый противосудорожный препарат нужно осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами.

### **Беременность**

У животных (мышей, крыс и кроликов) пероральный прием карбамазепина в суточных дозах, которые являлись токсичными для материнского организма \ (выше 200мг/кг массы тела ежедневно, т.е. в 20 раз выше обычной человеческой дозы) во время органогенеза приводил к увеличению смертности эмбрионов.

Беременным женщинам с эпилепсией следует относиться с особым вниманием.

У женщин детородного возраста карбамазепин должен, по возможности, назначаться в качестве монотерапии, поскольку частота врожденных аномалий у потомства женщин, получавших комбинацию противосудорожных препаратов больше, чем у тех матерей, которые получали монотерапию.

Если женщина, получающая карбамазепин, забеременела или планирует беременность, или если необходимость начала лечения карбамазепином возникает во время беременности, потенциальные преимущества препарата должны быть тщательно взвешены против его возможной опасности, особенно в первые три месяца беременности. Должна быть назначена минимальная эффективная доза и рекомендуется мониторинг уровня карбамазепина в плазме

крови. Во время беременности, эффективное лечение противоэпилептическими средствами не должно быть прервано, так как обострение заболевания наносит вред и матери, и плоду. Дети матерей, больных эпилепсией, без адекватного лечения более склонны к развитию расстройств, включая пороки развития. Возможность того, что карбамазепин, как и все основные противоэпилептические средства, увеличивает риск возникновения пороков развития, не исключается, хотя убедительных доказательств из контролируемых исследований, посвященных монотерапии эпилепсии карбамазепином, не получено.

Тем не менее, имеются сообщения о возможных пороках развития, в том числе расщепление позвоночника, а также другие врожденные аномалии, например, черепно-лицевые дефекты, пороки сердечно-сосудистой системы, гипоспадия и аномалии с участием различных систем организма. Пациентки должны быть проинформированы о возможности повышенного риска развития пороков развития и им должно быть проведено дородовое обследование.

Во время беременности, как правило, развивается дефицит фолиевой кислоты. Прием противоэпилептических препаратов предрасполагает к развитию дефицита фолиевой кислоты. Дефицит фолиевой кислоты может способствовать увеличению частоты врожденных пороков развития у потомства женщин с эпилепсией. До и во время беременности рекомендован прием препаратов фолиевой кислоты.

В целях предотвращения нарушения свертываемости крови у новорожденных рекомендовано назначение витамина К женщинам во время последних недель беременности, а также новорожденным.

Описано несколько случаев рвоты, судорог и/или угнетения дыхания, диареи и/или пониженного питания, у новорожденных, матери которых принимали карбамазепин одновременно с другими противосудорожными средствами (возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома отмены).

#### **Кормление грудью**

Карбамазепин выделяется в грудное молоко (примерно 25 - 60% от концентрации в плазме). Польза кормления грудью должна быть оценена в сравнении с вероятностью возникновения отсроченных нежелательных явлений у младенцев. Матери, принимающие карбамазепин, могут кормить грудью, при условии тщательного наблюдения за младенцами для выявления возможных неблагоприятных реакций (например, избыточная сонливость, аллергическая кожная реакция).

#### **Влияние на фертильность**

Зарегистрированы редкие сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.**

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Побочное действие**

При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: «очень часто» - 10% и чаще; «часто» - 1% - 10%; «иногда» - 0,1% - 1%; «редко» - 0,01% - 0,1%; «очень редко» - реже 0,01%. Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать уровень активного вещества в плазме крови.

*Со стороны ЦНС:* очень часто – головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость; часто – головная боль, парез аккомодации; иногда – аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор – asterixis, дистония, тики); нистагм; редко – орофарциальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия или





Со стороны органов чувств: очень редко - нарушения вкусовых ощущений, нарушение хрусталика, конъюнктивит; нарушения слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.

Прочие: нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, алопеция.

4089 - 2017

### **Противопоказания**

КАРБАМАЗЕПИН противопоказан пациентам с аллергией на карбамазепин или трициклические составляющие, а также на ингибиторы моно-аминоксидазы, при нарушениях атриовентрикулярной проводимости, при серьезных сердечно-сосудистых нарушениях, при нарушениях функций почек и печени, при поражении костного мозга, при интермиттирующей порфирии. В случае проявления кожных реакций или расстройства функций печени, прием КАРБАМАЗЕПИНА следует прекратить.

Лекарственное средство противопоказано детям младше 5 лет.

### **Передозировка**

*Признаки и симптомы передозировки:*

Центральная нервная система: угнетение ЦНС; дезориентация, сонливость, ажитация, галлюцинация, кома; затуманенное зрение, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, изначально гиперрефлексия, позднее гипорефлексия; судороги, психомоторные нарушения, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечнососудистая система: тахикардия, гипотензия и иногда гипертензия, нарушение проводимости с расширением QRS комплекса; обморок в связи с остановкой сердца.

Желудочно-кишечная система: рвота, задержка опорожнения желудка, снижение моторики кишечника.

Функция почек: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости, водная интоксикация по причине эффекта карбамазепина, похожего на антидиуретический гормон.

Лабораторные анализы: гипонатриемия, возможный метаболический ацидоз, возможная гипергликемия, повышение креатинфосфокиназы в мышцах.

*Лечение:*

Нет специфического противоядия. Лечение, прежде всего, должно зависеть от клинического состояния пациента; может потребоваться госпитализация. Измерение уровня в плазме для подтверждения отравления карбамазепином и для установления степени передозировки. Опорожнение желудка, промывание желудка и введение активированного угля. Задержка в опорожнении желудка может привести к отсроченному поглощению, что приводит к рецидиву в ходе выздоровления от интоксикации. Подтверждающие медицинское лечение в отделении интенсивной терапии с мониторингом сердечной функции и осторожной коррекцией дисбаланса электролитов.

Специальные рекомендации:

Гипотензия: ввести допамин или добутамин внутривенно.

Нарушения сердечного ритма: лечение индивидуальное.

Судороги: ввести бензодиазепин (например, диазепам) или другое противозепилептическое средство, например, фенobarбитал (с осторожностью по причине повышенного угнетения дыхания) или паральдегид.

Гипонатриемия (водная интоксикация): ограничение потребления жидкости и медленная внутривенная инфузия NaCl 0,9%. Эти меры могут быть полезными для предотвращения повреждения мозга. Также рекомендуется гемоперфузия активированным углем. Сообщается, что форсированный диурез, гемодиализ и перитонеальный диализ могут быть полезными.

Можно ожидать рецидива и ухудшение симптоматики на второй и третий день после передозировки по причине отсроченного поглощения.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, который катализирует образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме



4089 - 2017

крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

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

Человеческая микросомальная эпоксидгидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование карбамазепин-10,11-трансдиол из карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное назначение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксидгидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

#### **Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови**

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

*Анальгетики, противовоспалительные препараты:* декстропропоксифен, ибупрофен.

*Андрогены:* даназол.

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

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

*Противоэпилептические:* стирипентол, 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, терфенадин.

*Антипсихотические препараты:* оланзапин, локсапин, кветиапин.

*Противотуберкулезные препараты:* изониазид.

*Противовирусные препараты:* ингибиторы вирусной протеазы для лечения ВИЧ-инфекции (например, ритонавир).

*Ингибиторы карбоангидразы:* ацетазоламид.

*Сердечно-сосудистые препараты:* дилтиазем, верапамил.

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

*Миорелаксанты:* оксибутинин, дантролен.

*Антиагрегантные препараты:* тиклопидин.

*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, диплопии), дозирование карбамазепина при одновременном приеме с такими препаратами как локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и вальпромид необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень препарата в плазме крови.

#### **Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови**

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

*Противоэпилептические препараты:* фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (чтобы избежать интоксикации фенитоином и субтерапевтической

концентрации карбамазепина, рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл до начала лечения карбамазепином), фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные по нему противоречивые).

*Противоопухолевые препараты:* цисплатин или доксорубицин.

*Противотуберкулезные препараты:* рифампицин.

*Бронходилататоры или противоастматические препараты:* теофиллин, аминофиллин.

*Дерматологические препараты:* изотретиноин.

*Взаимодействие с другими веществами:* растительные препараты, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства противозпилептическому эффекту карбамазепина. Дозу карбамазепина в этих случаях необходимо откорректировать.

Изотретиноин, как сообщается, изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10, 11-эпоксида; необходимо контролировать концентрации карбамазепина в плазме крови.

### **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. Возможна необходимость коррекции дозирования следующих препаратов соответственно клиническим требованиям:

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

*Антибиотики:* доксициклин, рифабутин.

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

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

*Противорвотное:* апрепитант.

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

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

*Антигельминтные препараты:* празиквантел, альбендазол.

*Противоопухолевые препараты:* иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсилолимус.

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

*Противовирусные препараты:* применяемые для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир, саквинавир).

*Анксиолитики:* алпразолам, мидазолам.

*Бронходилататоры или противоастматические препараты:* теофиллин.

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

*Сердечно-сосудистые препараты:* блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например, фелодипин, исрадипин; дигоксин, хинидин, пропранолол, 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); бупренорфин, гестрилон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

### **Комбинации препаратов, которые требуют отдельного рассмотрения**

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

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

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

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

Карбамазепин может снижать эффекты недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз указанных миорелаксантов; следует осуществлять внимательное наблюдение за пациентами, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов.

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

### **Противопоказанные взаимодействия**

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

### **Влияние на исследования**

Карбамазепин может дать ложно-положительный результат ВЭЖХ-исследования (высокоэффективная жидкостная хроматография) для определения концентрации перфеназина. Карбамазепин и карбамазепин-10,11-эпоксид могут дать ложно-положительный результат иммунологического анализа по методике поляризованной флуоресценции для определения концентрации трициклических антидепрессантов.

### **Срок годности**

5 лет с даты производства.

*Не использовать по истечении срока годности!*

### **Условия хранения:**

Хранить при температуре не выше 25<sup>0</sup>С, в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Упаковка**

ПВХ/алюминиевые блистеры по 10 таблеток. 10 таких блистеров упаковываются в картонную коробку вместе с листком-вкладышем лекарственного средства.

### **Владелец регистрации**

ЗАО Максфарма Балтия, ул. Салтонишкю 29/3, LT 08105

Вильнюс, Литовская Республика

Тел. +370 5 273 08 93

### **Производитель**

Интас Фармасьютикалс Лтд., 2-ой этаж, Чинубхай Центр

Офф. Неру Бридж, Ашрам Роуд, Ахмадабад-380 009, Индия