

**ИНСТРУКЦИЯ**

(для пациентов)

по медицинскому применению препарата

**Финлепсин®****Торговое название****Финлепсин®****Международное непатентованное название**

Карбамазепин

**Химическое название**

5Н-Дибенз[b, f]азепин-5-карбоксаимид

**Лекарственная форма**

Таблетки

**Описание**

Белые, круглые таблетки, выпуклые с одной стороны; с фаской и риской в виде клинообразного углубления по диаметру таблетки с другой стороны.

**Состав**

Одна таблетка содержит 200 мг действующего вещества карбамазепина и вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, желатин, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептическое средство. Код АТХ: N03AF01

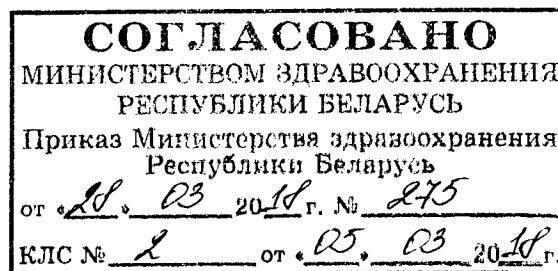
**Фармакологическое действие**

Противоэпилептическое средство (производное карбоксаида), имеющее в спектре действия также нейротропный и психотропный эффекты.

**Фармакодинамика**

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 - активного вещества препарата Финлепсин® - 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 допамина и норадреналина.

### ***Фармакокинетика***

#### ***Всасывание***

После приема таблеток карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После однократного приема обычной таблетки максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) 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 значение  $C_{max}$  неизменного 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.

#### ***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 неизменного 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, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 часов. Средний период полувыведения метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет приблизительно 6 часов после 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.

### **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.

### **Противопоказания**

Финлепсин® не следует назначать при установленной гиперчувствительности к карбамазепину или подобным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или к любому другому компоненту препарата; при атриовентрикулярной блокаде; пациентам с угнетением костного мозга в анамнезе; пациентам с печеночной порфирией (например, острой интермиттирующей порфирией, смешанной порфирией, поздней порфирией кожи) в анамнезе; в комбинации с ингибиторами МАО.

С осторожностью препарат следует применять при тяжелой сердечной недостаточности, при недостаточности функций печени и почек, у пациентов пожилого возраста, при активном алкоголизме (усиливается угнетение ЦНС, усиливается метаболизм карбамазепина), гипонатриемии разведения (синдром гиперсекреции АДГ, гипопитуитаризм, гипотиреоз, недостаточность функции коры надпочечников), гиперплазии предстательной железы, повышении внутриглазного давления, в комбинации с седативно-гипнотическими средствами.

### **Способ применения и дозы**

Финлепсин® принимают внутрь в суточной дозе, разделенной на два или три приема. 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, 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.

### *Эпилепсия*

Доза карбамазепина подбирается индивидуально до достижения адекватного контроля над приступами. В тех случаях, когда это возможно, Финлепсин® 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 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).

При назначении Финлепсина® дополнительно к текущей противоэпилептической терапии дозу постепенно повышают, не изменяя дозы текущего применяемого противоэпилептического препарата или, при необходимости, корректируя ее.

*Взрослые:* начальная доза составляет 100-200 мг один или два раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Как правило, он достигается при суточной дозе 800-1200 мг/сут, которая распределяется на 2-3 приема. Некоторым пациентам может потребоваться 1600 мг или даже 2000 мг карбамазепина 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 желательно определять уровень карбамазепина в плазме.

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

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 200мг 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.

### *Невралгия тройничного нерва*

Начальная доза Финлепсина® 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. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 1200

мг/сут. В некоторых случаях может потребоваться доза 1600 мг. После достижения ремиссии дозу карбамазепина постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Рекомендованная начальная доза для пациентов пожилого возраста составляет 100 мг 2 раза в сутки.

*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 фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушением почечной или печеночной функции нет.

### **Побочное действие**

В начале лечения карбамазепином, особенно в случае высокой начальной дозы, или при лечении пациентов пожилого возраста, некоторые виды побочных реакций встречаются очень часто или часто, например, побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, усталость, двоение в глазах), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), а также кожные аллергические реакции.

Дозозависимые побочные реакции обычно уменьшаются в течение нескольких дней, либо спонтанно, либо после снижения дозировки. Возникновение побочных реакций со стороны ЦНС может быть проявлением относительной передозировки или значительных колебаний в плазме крови. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию карбамазепина в плазме и разделить суточную дозу на более мелкие (например, 3-4) дробные дозы.

Побочные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ( $> 1/10$ ); часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), включая отдельные сообщения.

<b>Со стороны кровяной и лимфатической систем:</b>	
<b>Очень часто:</b>	Лейкопения
<b>Часто:</b>	тромбоцитопения, эозинофилия.
<b>Редко:</b>	лейкоцитоз, лимфаденопатия, дефицит фолиевой кислоты.
<b>Очень редко:</b>	Агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластная анемия, острая интермиттирующая

	порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи, ретикулоцитоз и, возможно, гемолитическая анемия.
<b>Со стороны иммунной системы:</b>	
<i>Редко:</i>	Полиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, нарушением функции печени и желчных 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>	Асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, анафилактические реакции, отек Квинке.
<i>Неизвестно*:</i>	Синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией (DRESS).
<b>Со стороны эндокринной системы:</b>	
<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>	Увеличение пролактина в крови с симптомами или без клинических симптомов, таких как галакторея, гинекомастия; изменение показателей функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (свободный тироксин, тироксин, трийодтиронин) и повышение уровня тиреотропного гормона, что, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями; нарушение метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-ОН-холекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомалации/остеопорозу, повышенное содержание холестерина в крови, в том числе ЛПВП и триглицеридов.
<b>Со стороны обмена веществ и питания:</b>	
<i>Редко:</i>	Дефицит фолиевой кислоты, снижение аппетита
<i>Очень редко:</i>	Острая порфирия (острая перемежающаяся порфирия и и другие формы порфирии), хроническая порфирия (поздняя кожная порфирия).

<b>Со стороны психики:</b>	
<i>Редко:</i>	Галлюцинации (визуальные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивность, возбуждение, спутанность сознания.
<i>Очень редко:</i>	Активация психоза.
<b>Со стороны нервной системы:</b>	
<i>Очень часто:</i>	Головокружение, атаксия, сонливость, усталость.
<i>Часто:</i>	Головная боль, двоение в глазах, расстройства аккомодации (например, затуманенное зрение).
<i>Нечасто:</i>	Аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор, дистония, тики), нистагм.
<i>Редко:</i>	Орофациальные дискинезии, нарушения движения глаз, нарушения речи (например дизартрия или невнятная речь), хореоатетоз, невропатия периферических, парестезии, мышечная слабость и парезы.
<i>Очень редко:</i>	Нарушения вкуса, злокачественный нейролептический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия.
<i>Неизвестно*:</i>	Ухудшение памяти
<b>Со стороны органов зрения:</b>	
<i>Часто:</i>	Расстройства аккомодации (нечеткость зрения), помутнение хрусталика.
<i>Очень редко:</i>	Конъюнктивит, повышение внутриглазного давления.
<b>Со стороны слуха и вестибулярного аппарата:</b>	
<i>Очень редко:</i>	Нарушения слуха, например, шум в ушах, гиперacusия, тугоухость, изменение высоты тона восприятия.
<b>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</b>	
<i>Редко:</i>	Нарушения сердечной проводимости, артериальная гипертензия или гипотензия.
<i>Очень редко:</i>	Брадикардия, аритмия, атриовентрикулярная блокада с обмороками, сосудистый коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца, тромбоз, тромбоз легочной артерии (например, тромбоз легочной артерии).
<b>Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</b>	
<i>Очень редко:</i>	Легочная гиперчувствительность, проявляющаяся лихорадкой,



	одышкой, пневмонией.
<b>Со стороны желудочно-кишечного тракта:</b>	
<i>Очень часто:</i>	Тошнота, рвота.
<i>Часто:</i>	Сухость во рту, при использовании суппозитория возможны раздражение прямой кишки.
<i>Нечасто:</i>	Диарея, запор.
<i>Редко:</i>	Боль в животе.
<i>Очень редко:</i>	Глоссит, стоматит, панкреатит.
<b>Со стороны гепатобилиарной системы:</b>	
<i>Очень часто:</i>	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени), как правило, не имеют клинического значения
<i>Часто:</i>	Повышение уровня щелочной фосфатазы крови.
<i>Нечасто:</i>	Повышение уровня трансаминаз.
<i>Редко:</i>	Холестатический гепатит паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха.
<i>Очень редко:</i>	Гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.
<b>Со стороны кожи и подкожной клетчатки:</b>	
<i>Очень часто:</i>	Аллергический дерматит, крапивница (возможно в тяжелой форме течения).
<i>Нечасто:</i>	Экфолиативный дерматит и эритродермия.
<i>Редко:</i>	Системная красная волчанка, зуд.
<i>Очень редко:</i>	Синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз, реакции фоточувствительности, эритема и узловатая, изменение пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос, гирсутизм.
<i>Неизвестно*:</i>	Острый генерализованный экзантематозный пустулез, лихеноидный кератоз, онихомадезис.
<b>Со стороны костно-мышечной и соединительной тканей:</b>	
<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

<b>Со стороны мочевыделительной системы:</b>	
<i>Очень редко:</i>	Интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, почечная недостаточность (например, альбуминурия, гематурия, олигурия и повышение уровня мочевины в крови (азотемия), частое мочеиспускание, задержка мочи.
<b>Со стороны репродуктивной системы:</b>	
<i>Очень редко:</i>	Нарушения сперматогенеза (с уменьшением количества сперматозоидов и/или подвижности), половая дисфункция (импотенция).
<b>Лабораторные показатели:</b>	
<i>Очень редко:</i>	Гипогаммоглобулинемия.

\*Сообщения получены в постмаркетинговый период как спонтанные или описаны в литературе.

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.

\*\* – в некоторых азиатских странах сообщается как редкое явление.

### **Передозировка**

Возникающие при передозировке симптомы и жалобы обычно отражают нарушения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной системы:

*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 (вначале), 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.

*Мочевыделительная система:* задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипонатриемия;

*Лабораторно-инструментальные показатели:* лейкоцитоз или лейкопения, гипонатриемия,

возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия и глюкозурия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.

*Лечение:* Специфический антидот отсутствует. Лечение основывается на клиническом состоянии больного; показана госпитализация, определение концентрации карбамазепина в плазме (для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки), эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, назначение активированного угля (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2 и 3 сутки и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления). Неэффективны форсированный диурез, гемодиализ и перитонеальный диализ (диализ показан при сочетании тяжелого отравления и почечной недостаточности). У детей может возникнуть потребность в гемотранфузии. Симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, температуры тела, корнеальных рефлексов, функции почек и мочевого пузыря, коррекция электролитных расстройств.

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

Поскольку превращение карбамазепина-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 карбамазепина-10,11-эпоксида.

#### *Противопоказанное взаимодействие*

Поскольку карбамазепин структурно близок к трициклическим антидепрессантам,

карбамазепин не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами MAO; перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора MAO (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, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

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

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

Противоэпилептические: стирипентол, вигабатрин.

Противогрибковые средства: азола (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 протеазы для ВИЧ (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), следует корректировать дозу карбамазепина и/или контролировать уровень препарата в плазме крови при одновременном применении со следующими препаратами: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

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

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

Противоэпилептические препараты: фелбамат, этосуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, 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*).

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства противоэпилептическому эффекту карбамазепина. Дозу карбамазепина в таких случаях необходимо корректировать.

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

*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), феназон (антипирин), трамадол.

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты (например: варфарин, фенпрокумоном,

дикумарол и аценокумарол).

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

Противорвотное: апрепитант.

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

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

Антигельминтные препараты: празиквантел, альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниба, темсиролимус.

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

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

Анксиолитики: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

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

Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например: фелодипин, исрадипин, дигоксин, хинидин, пропранолол, симвастатин, торвастатин, 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); бупренофин, гестринон, 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 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, панкуронию). 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.

#### *Влияние на серологические исследования*

Карбамазепин может дать ложно-положительный 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.

#### **Меры предосторожности**

Финлепсин® 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.

Финлепсин® 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 Финлепсина®. Общий риск для пациентов, 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, необходимо постоянно контролировать общий анализ крови. Применение Финлепсина® 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 препарата. 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 выполнять анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

#### *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. Мета-анализ 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. При развитии признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например, ССД, синдром Лайелла / ТЭН), прием препарата следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

#### *Фармакогеномика.*

Появляется все больше свидетельств о влиянии различных аллелей HLA на склонность

пациента к возникновению побочных реакции, связанных с иммунной системой.

#### *Связь с (HLA)-B\*1502*

Ретроспективные исследования пациентов 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. Количество носителей этого аллеля среди населения Азии составляет более 15% на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии, примерно 10% - в Тайване, почти 4% - в Северном Китае, примерно от 2% до 4% - в Южной Азии (включая Индию) и менее 1% - в Японии и Корее.

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 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.

#### *Связь с HLA-A\*3101*

Лейкоцитарный антиген человека может быть фактором риска развития кожных побочных реакций, таких как ССД, ТЭН, синдрома лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией (DRESS), острого генерализованного экзантематозного пустулеза (AGEP), макулопапулезной сыпи. Частота HLA-A\*3101 аллеля варьирует в широких пределах в различных этнических группах: у 2-5% представителей европейской этнической группе и приблизительно у 10% в японской.

Наличие HLA-A\*3101 аллели увеличивает риск развития индуцированных карбамазепином кожных реакций с 5,0% до 26,0% в общей популяции среди пациентов северноевропейского происхождения, в то время как его отсутствие этот риск снижает от 5,0% до 3,8%. Если анализ выявляет наличие аллеля HLA-A\*3101, от применения карбамазепина следует воздержаться.

#### *Другие дерматологические реакции*

Возможно развитие быстротекущих и не угрожающих 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 может быть очень сложно отличить

от умеренных быстротекущих реакций, пациент должен находиться под наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если реакция ухудшится.

Наличие у пациента аллеля HLA-A\*3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций со стороны кожи на карбамазепин, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезная сыпь). Однако не было установлено, что наличие (HLA)-B\*1502 может свидетельствовать о риске возникновения вышеупомянутых реакций.

#### *Гиперчувствительность*

Финлепсин® 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). 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 гиперчувствительности применение Финлепсина® следует немедленно прекратить.

#### *Эпилептические приступы*

Финлепсин® 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 противоэпилептический препарат нужно осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами.

#### *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.

#### *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 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 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 выявляет умеренную антихолинергическую активность. Таким образом, пациенты с повышенным внутриглазным давлением должны находиться под наблюдением во время терапии.

#### *Психические эффекты*

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

#### *Эндокринные эффекты*

Зарегистрированы случаи прорывных 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.

#### *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.

#### **Применение в периоды беременности и лактации**

##### *Беременность*

У детей, матери которых страдают эпилепсией, отмечается склонность к нарушениям внутриутробного развития, в том числе врожденных пороков развития. Сообщалось о вероятности того, что карбамазепин, как и большинство противоэпилептических средств, повышает частоту нарушений внутриутробного развития и врожденных пороков развития: spina bifida и другие врожденные аномалии, например, челюстно-лицевые дефекты, сердечно-сосудистые пороки развития, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма.

Следует иметь в виду следующие данные.

- Применение препарата карбамазепин у беременных женщин, больных эпилепсией, требует особого внимания.
- Если женщина, которая получает карбамазепин, забеременела, планирует беременность или во время беременности появляется необходимость применения препарата Карбамазепин, следует тщательно взвесить потенциальную пользу применения препарата по сравнению с возможным риском (особенно в I триместре беременности).
- Женщинам репродуктивного возраста, по возможности, карбамазепин следует назначать в качестве монотерапии, поскольку частота случаев врожденных пороков у детей тех женщин, получавших комбинированную терапию противоэпилептическими средствами, выше, чем у женщин, получавших противоэпилептическую монотерапию.
- Рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы и осуществлять мониторинг уровня карбамазепина в плазме крови.
- Пациентки должны быть проинформированы о возможности повышения риска развития врожденных пороков и им следует предоставлять возможность антенатального скрининга.

- В период беременности не следует прерывать эффективную противозпилептическую терапию, поскольку обострение заболевания может угрожать здоровью как матери, так и ребенка.

#### *Наблюдение и профилактика*

Известно, что во время беременности возможно развитие недостаточности фолиевой кислоты. Противозпилептические препараты могут повышать уровень недостаточности фолиевой кислоты. Данный вид недостаточности может приводить к повышению частоты случаев развития врожденных пороков у детей тех женщин, которые получают противозпилептическую терапию. Таким образом, рекомендуется дополнительное назначение фолиевой кислоты до и в период беременности.

#### *Новорожденные*

С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин К1 матери в течение последних недель беременности и новорожденному ребенку.

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

#### *Кормление грудью*

Карбамазепин проникает в грудное молоко (25-60% от концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания с удаленной вероятностью развития побочных эффектов у новорожденного следует тщательно взвесить.

Матери, которые получают Карбамазепин, могут кормить грудью при условии, что ребенок наблюдается на предмет развития возможных побочных реакций (например, чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций).

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и способность работать с техникой***

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

#### **Форма выпуска**

По 10 таблеток в блистер ПВХ/ПВДХ/алюминий. По 5 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

#### **Срок годности**

3 года

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Отпускать по рецепту врача.

**Производитель**

Тева Оператион Поланд Ср.з.о.о.

Адрес: ул. Могильска 80, 31-546 Краков, Польша