Склад

діюча речовина: карбамазепін (carbamazepine);

5 мл суспензії містять карбамазепіну 100 мг;

допоміжні речовини: ксантанова камедь; гіпромелоза; калію сорбат; кислота лимонна, моногідрат; пропіленгліколь; сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420); сахароза; жовтий захід FCF (Е 110); смакова добавка «Апельсин»; смакова добавка «Ванілін»; вода очищена.

Лікарська форма

Суспензія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: в'язка суспензія оранжевого кольору зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A F01.

Фармакодинаміка

Карбамазепін проявляє протиепілептичну, нейротропну і психотропну активність. Як *протисудомний засіб* карбамазепін ефективний при парціальних нападах (простих і комплексних) із вторинною генералізацією та без неї; генералізованих тоніко-клонічних судомних нападах, а також при комбінації вказаних типів нападів. Механізм дії карбамазепіну з'ясований лише частково. Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Встановлено, що головним механізмом дії препарату є запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів. Протисудомна дія препарату в основному зумовлена зниженням вивільнення глутамату і стабілізацією мембран нейронів, тоді як антиманіакальний ефект може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

При застосуванні карбамазепіну як монотерапії пацієнтам з епілепсією (особливо дітям) було відзначено психотропну дію, яка частково проявлялася позитивним впливом на симптоми тривожності і депресії, а також зниженням роздратованості та агресивності. За даними деяких досліджень, вплив

карбамазепіну на когнітивну функцію і психомоторні показники залежав від дози і був або сумнівним, або негативним. У ході інших досліджень було відзначено позитивний вплив карбамазепіну на показники, що характеризують увагу, здатність до навчання і запам’ятовування.

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

Підтверджено, що як *психотропний* засіб препарат ефективний при афективних порушеннях, а саме: для лікування гострих маніакальних станів, для підтримуючого лікування біполярних афективних (маніакально-депресивних) розладів (як монотерапія, так і в комбінації з нейролептичними засобами, антидепресантами або препаратами літію).

Фармакокінетика

Всмоктування.

Карбамазепін всмоктується з таблеток майже повністю, але відносно повільно. Після разового прийому звичайної таблетки максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 12 годин, а в рідкій формі – через 2 години. Між пероральними лікарськими формами не існує клінічно значущої різниці в кількості активної речовини, що поглинається. Після одноразового прийому дози 400 мг карбамазепіну (таблетки) середня максимальна концентрація незміненого карбамазепіну у плазмі крові становить приблизно 4,5 мкг/мл.

Було показано, що біодоступність карбамазепіну в різних пероральних засобах знаходиться в межах 85-100 %.

Вживання їжі істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування незалежно від лікарської форми карбамазепіну.

Стійкі плазмові концентрації карбамазепіну досягаються протягом приблизно 1-2 тижнів залежно від індивідуальної аутоіндукції карбамазепіну та гетероіндукції іншими засобами – індукторами ферментів, а також від статусу до лікування,

дозування і тривалості лікування.

Біодоступність різних препаратів карбамазепіну може змінюватись; щоб уникнути ефекту зниження біодоступності, ризику появи судом або надмірних побічних ефектів, може бути доцільно не змінювати препарат на інший.

Розподіл

Карбамазепін зв’язується з білками сироватки крові у межах 70-80 %. Концентрація незміненої речовини у спинномозковій рідині та слині відображає частку речовини, не зв’язаної з білками плазми крові (20-30 %). Було виявлено концентрації у грудному молоці, еквівалентні 25-60 % від відповідного рівня плазми.

Карбамазепін проходить через плацентарний бар’єр. Припускаючи повне поглинання карбамазепіну, очікуваний об’єм розподілу коливається від 0,8 до 1,9 л/кг.

Біотрансформація

Карбамазепін метаболізується у печінці, де епоксидний шлях біотрансформації є найважливішим, утворюючи основні метаболіти – похідне 10,11-трансдіолу та глюкуронід.

Було визначено, що цитохром P450 3A4 є основною ізоформою, відповідальною за утворення карбамазепін-10,11-епоксиду з карбамазепіну. Людська мікросомальна епоксид-гідролаза була визначена як фермент, відповідальний за утворення похідного 10,11-трансдіолу з карбамазепіну-10,11-епоксиду. 9-гідрокси-метил-10-карбамоїлакридан є вторинним метаболітом цього шляху. Після одноразового прийому дози карбамазепіну близько 30 % виявляється в сечі як кінцеві продукти епоксидного шляху.

Інші важливі шляхи біотрансформації карбамазепіну призводять до різних моногідроксильованих сполук, а також N-глюкуроніду карбамазепіну, що утворюється UGT2B7.

Виведення

Напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому приблизно 36 годин після одноразового прийому дози, після повторного введення період напіввиведення у середньому становить лише 16-24 години (аутоіндукція печінкової монооксигеназної системи) залежно від тривалості лікування. У хворих, які отримують одночасне лікування іншими ферментозалежними препаратами (наприклад фенітоїном, фенобарбіталом), період напіввиведення в

середньому становить 9-10 годин.

Середній період напіввиведення 10,11-епоксидного метаболіту у плазмі крові становить приблизно 6 годин після одноразового прийому дози епоксиду.

Після одноразового прийому дози 400 мг карбамазепіну 72 % виводиться з сечею і 28 % – з фекаліями. У сечі близько 2 % дози виявляються в незміненому вигляді і близько 1 % – як фармакологічно активний 10,11-епоксидний метаболіт.

Показники пацієнтів.

Спостерігаються суттєві міжіндивідуальні відмінності значень рівноважних концентрацій у терапевтичному діапазоні: у більшості пацієнтів ці значення коливаються від 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрація карбамазепін-10,11-епоксиду (фармакологічно активний метаболіт) становить близько 30 % рівня карбамазепіну.

Особливості фармакокінетики в окремих групах пацієнтів.

Діти. Через посилене виведення карбамазепіну дітям для підтримування терапевтичної концентрації можуть бути потрібні більш високі дози карбамазепіну (в мг/кг), ніж дорослим.

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

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

Показання

- Епілепсія: генералізовані тоніко-клонічні та парціальні судомні напади.
- Пароксизмальний біль при невралгії трійчастого нерва.
- Профілактика маніакально-депресивних психозів у пацієнтів у разі відсутності терапевтичного ефекту у них від препаратів літію.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до карбамазепіну або до подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад трициклічних антидепресантів), або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Атріовентрикулярна блокада.

- Пригнічення кісткового мозку в анамнезі.
- Печінкова порфірія (наприклад гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри) в анамнезі.
- Одночасне застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Цитохром Р450 3А4 (CYP3A4) є основним ферментом, що каталізує утворення активного метаболіту карбамазепіну-10,11-епоксиду. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 або інгібіторів епоксидгідролази з карбамазепіном може спричиняти підвищення концентрації карбамазепіну або карбамазепіну-10,11-епоксиду у плазмі крові відповідно, що, у свою чергу, може призводити до розвитку побічних реакцій. Дозування препарату Мезакар®, суспензія оральна, необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 може посилювати метаболізм карбамазепіну, що призводить до потенційного зниження концентрації карбамазепіну у плазмі крові та терапевтичного ефекту. Подібним чином припинення прийому індуктора CYP3A4 може знижувати швидкість метаболізму карбамазепіну, що призводить до підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові.

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

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

Протипоказані комбінації препаратів.

Препарат Мезакар®, суспензію оральну, протипоказано застосовувати одночасно з інгібіторами моноамінооксидази (МАО); перед початком застосування препарату необхідно припинити прийом інгібітору МАО (щонайменше за 2 тижні або раніше, якщо це дозволяє стан пацієнта).

Препарати, які можуть підвищувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Оскільки підвищення рівня карбамазепіну у плазмі крові може призводити до появи побічних реакцій (таких як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія),

то дозування препарату Мезакар®, суспензія оральна, необхідно відповідно коригувати та/або контролювати його рівні у плазмі крові при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Аналгетики, протизапальні препарати: декстропропоксифен, ібупрофен.

Андрогени: даназол.

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

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

Протиепілептичні: стирипентол, вігабатрин.

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

Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можна рекомендувати альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигістамінні препарати: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотичні препарати: оланзапін, локсапін, кветіапін.

Протитуберкульозні препарати: ізоніазид.

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

Інгібітори карбоангідрази: ацетазоламід.

Серцево-судинні препарати: дилтіазем, верапаміл.

Препарати для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту: циметидин, омепразол.

Міорелаксанти: оксибутинін, дантролен.

Антиагрегантні препарати: тиклопідин.

Інші речовини: грейпфрутовий сік, нікотинамід (при застосуванні дорослим, тільки у високих дозах).

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

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

Препарати, які можуть знижувати рівень карбамазепіну у плазмі крові.

Може бути необхідною корекція дози препарату Мезакар®, суспензія оральна, при одночасному застосуванні з нижчезазначеними препаратами.

Протиепілептичні препарати: фелбамат, метсуксимід, окскарбазепін, фенобарбітон, фенсуксимід, фенітоїн (щоб уникати інтоксикації фенітоїном та субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну, рекомендовано скорегувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові до 13 мкг/мл перед початком лікування карбамазепіном) та фосфенітоїн, примідон та клоназепам (хоча дані щодо нього суперечливі).

Протипухлинні препарати: цисплатин або доксорубіцин.

Протитуберкульозні препарати: рифампіцин.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін, амінофілін.

Дерматологічні препарати: ізотретиноїн.

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

Мефлохін може проявляти антагоністичні властивості щодо протиепілептичного ефекту карбамазепіну. Відповідно дозу препарату Мезакар®, суспензія оральна, необхідно відкоригувати.

Ізотреноїн, як повідомляється, змінює біодоступність та/або кліренс карбамазепіну і карбамазепіну-10,11-епоксиду; необхідно контролювати концентрації карбамазепіну у плазмі крові.

Вплив препарату Мезакар®, суспензія оральна, на рівень у плазмі крові одночасно призначених препаратів.

Карбамазепін може знижувати рівень деяких препаратів у плазмі крові та зменшувати або нівелювати їх ефекти. Може виникнути необхідність корекції дозування нижченаведених препаратів відповідно до клінічних вимог.

Аналгетики, протизапальні препарати: бупренорфін, метадон, парацетамол (тривале застосування карбамазепіну з парацетамолом (ацетамінофеном) може бути зв’язано з розвитком гепатотоксичності), феназон (антипірин), трамадол.

Антибіотики: доксициклін, рифабутин.

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

Антидепресанти: бупропіон, циталопрам, нефазодон, міансерін, сертралін, тразодон, трициклічні антидепресанти (наприклад іміпрамін, амітриптилін, нортриптилін, кломіпрамін).

Протиблювальні: аперпітант.

Протиепілептичні препарати: клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроєва кислота, зонісамід. Для уникнення інтоксикації фенітоїном та субтерапевтичних концентрацій карбамазепіну рекомендовано відкоригувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові до 13 мкг/мл, перед тим як додавати карбамазепін до схеми лікування. Повідомлялося як про підвищення рівня фенітоїну у плазмі крові внаслідок дії карбамазепіну, так і про його зниження та про поодинокі випадки збільшення рівня мефенітоїну у плазмі крові.

Протигрибкові препарати: ітраконазол, вориконазол, кетоконазол. Пацієнтам, які отримують лікування вориконазолом або ітраконазолом, можуть бути рекомендовані альтернативні протиепілептичні засоби.

Антигельмінтні препарати: празиквантел, альбендазол.

Протипухлинні препарати: іматиніб, циклофосфамід, лапатиніб, темсиролімус.

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

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

Анксіолітики: алпразолам, мідазолам.

Бронходилататори або протиастматичні препарати: теофілін.

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

Серцево-судинні препарати: блокатори кальцієвих каналів (група дигідропіридину), наприклад фелодипін, дигоксин, хінідин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, івабрадин.

Кортикостероїди: кортикостероїди (зокрема преднізолон, дексаметазон).

Засоби, які застосовують для лікування еректильної дисфункції: тадалафіл.

Імунодепресанти: циклоспорин, еверолімус, такролімус, сиролімус.

Тиреоїдні препарати: левотироксин.

Взаємодія з іншими препаратами: препарати, що містять естрогени та/або прогестерони (слід розглянути альтернативні методи контрацепції); бупренофін, гестринон, тиболон, тораміфен, міансерин, сертралін.

Комбінації препаратів, які вимагають окремого розгляду.

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

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

Одночасне застосування карбамазепіну і перепаратів літію може спричиняти посилення нейротоксичності навіть за умови терапевтичних рівнів літію у плазмі крові. Одночасне застосування карбамазепіну з метоклопрамідом або нейролептиками (галоперидол, тіоридазин) може призвести до посилення побічних реакцій з боку нервової системи.

Комбінована терапія препаратом Мезакар®, суспензія оральна, та деякими діуретиками (гідрохлоротіазид, фуросемід) може призвести до виникнення симптоматичної гіпонатріємії.

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

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

Вплив на серологічні дослідження.

Карбамазепін може дати хибно-позитивний результат щодо концентрації перфеназину, визначеної методом високоефективної рідинної хроматографії

(ВЕРХ-аналізу).

Карбамазепін та 10,11-епоксид можуть дати хибно-позитивний результат щодо концентрації трициклічних антидепресантів, визначених методом поляризаційного флуоресцентного імуноаналізу.

Особливості застосування

Мезакар®, суспензію оральну слід призначати лише під медичним наглядом, тільки після критичної оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного моніторингу за пацієнтами із порушеннями з боку серця, печінки або нирок, із побічними реакціями (в анамнезі) зі сторони крові при застосувані інших препаратів та з перерваними курсами терапії карбамазепіном.

Рекомендується проведення загального аналізу сечі та визначення рівня азоту сечовини в крові на початку і з певною періодичністю під час терапії. Мезакар®, суспензія оральна, проявляє легку антихолінергічну активність, тому пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском слід попередити та проконсультувати щодо можливих факторів ризику.

Слід пам’ятати про можливу активацію прихованих психозів, а щодо пацієнтів літнього віку – про можливу активацію сплутаності свідомості та тривожне збудження.

Препарат зазвичай неефективний при абсансах (малих епілептичних нападах) та міоклонічних нападах. Окремі випадки свідчать про те, що посилення нападів можливе у пацієнтів з атиповими абсансами.

Гематологічні ефекти.

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

При терапії карбамазепіном може знижуватися кількість тромбоцитів або лейкоцитів. До початку терапії карбамазепіном та періодично під час її проведення слід проводити аналіз крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів, ретикулоцитів та вмісту заліза в сироватці крові.

Пацієнтів та їх рідних потрібно поінформувати про ранні ознаки токсичності терапії карбамазепіном та симптоми можливих порушень з боку крові, шкіри та

печінки. Пацієнта слід попередити, що у разі появи таких реакцій як жар, ангіна, шкірні висипи, виразки у ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура, слід негайно звернутися до лікаря. Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів значно знижується під час терапії, стан пацієнта необхідно ретельно контролювати та здійснювати постійний загальний аналіз крові. Лікування препаратом Мезакар®, суспензія оральна, необхідно припинити, якщо у пацієнта розвивається лейкопенія, яка є серйозною, прогресуючою або супроводжується клінічними проявами, наприклад гарячкою або болем у горлі. Застосування препарату Мезакар®, суспензія оральна, слід припинити при появі ознак пригнічення функції кісткового мозку.

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

Функція нирок.

Рекомендоване проведення загального аналізу сечі та визначення рівня азоту сечовини в крові на початку і з певною періодичністю під час терапії карбамазепіном.

Функція печінки.

Оцінку функції печінки слід провести до початку терапії карбамазепіном та періодично протягом терапії, особливо у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі та у пацієнтів літнього віку. Прийом карбамазепіну слід негайно припинити у випадку загострення хронічних порушень функції печінки або у разі виникнення гострого захворювання печінки.

Деякі лабораторні показники функціонального стану печінки у пацієнтів, які приймають карбамазепін, можуть виходити за межі норми, зокрема гаммаглутамілтрансфераза (ГГТ). Це, імовірно, відбувається через індукцію печінкових ферментів. Індукція ферментів може також призводити до помірного підвищення рівня лужної фосфатази. Таке підвищення функціональної активності печінкового метаболізму не є показанням для відміни карбамазепіну.

Тяжкі побічні реакції з боку печінки при застосуванні карбамазепіну спостерігаються дуже рідко. У разі виникнення симптомів порушення функції печінки або гострого активного захворювання печінки необхідно терміново

обстежити пацієнта, а лікування препаратом Мезакар®, суспензія оральна, призупинити до отримання результатів обстеження.

Суїцидальні думки та поведінка.

Повідомлялося про ризик виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати. Механізм даного ризику невідомий, а доступні дані не виключають його у разі терапії карбамазепіном. Тому пацієнтів необхідно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо потрібно, призначити відповідне лікування. Пацієнтам та особам, які доглядають за пацієнтами, слід рекоментувати звернутися до лікаря у разі появи ознак суїцидальних думок та поведінки.

Серйозні дерматологічні реакції.

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

Фармакогеноміка.

З’являється все більше свідчень про вплив різних алелів HLA на схильність пацієнта до виникнення побічних реакцій, пов’язаних з імунною системою.

Зв’язок із (HLA)-B*1502.

Є дані щодо вираженої кореляції між шкірними реакціями ССД/ТЕН, пов’язаними з карбамазепіном, та наявністю у пацієнтів людського лейкоцитарного антигену (HLA), алелі (HLA)-B*1502. Більша частота повідомлень про розвиток ССД характерна для деяких країн Азії (таких як Тайвань, Малайзія та Філіппіни), де серед населення превалює алель (HLA)-B*1502. Кількість носіїв цього алеля серед населення Азії становить понад 15 % на Філіппінах, у Таїланді, Гонконгу та Малайзії, приблизно 10 % – у Тайвані, майже 4 % – у Північному Китаї, приблизно від 2 % до 4 % – у Південній Азії (включаючи Індію) і менше 1 % – у Японії та Кореї. Поширення алеля (HLA)-B* 1502 є незначним серед європейських, африканських народів, серед корінного населення Америки та латиноамериканського населення.

У тих пацієнтів, які розглядаються як такі, що генетично належать до груп ризику, перед початком лікування препаратом Мезакар®, суспензія оральна, слід проводити тестування на присутність алеля (HLA)-B*1502. Якщо аналіз пацієнта на присутність алеля (HLA)-B*1502 дає позитивний результат, то лікування препаратом Мезакар®, суспензія оральна, розпочинати не слід, окрім випадків, коли відсутні інші варіанти терапевтичного лікування. Пацієнти, які пройшли обстеження та отримали негативний результат щодо (HLA)-B*1502, мають низький ризик розвитку ССД, хоча дуже рідко такі реакції ще можливі.

На даний час через відсутність даних точно невідомо, чи у всіх осіб південно-східного азійського походження існують ризики.

Алель (HLA)-B*1502 може бути фактором ризику розвитку ССД/ТЕН у пацієнтів-китайців, які отримують інші протиепілептичні засоби, що можуть бути пов’язані з виникненням ССД/ТЕН. Таким чином, слід уникати застосування інших препаратів, що можуть бути пов’язані з виникненням ССД/ТЕН, пацієнтам, які мають алель (HLA)-B*1502, якщо можна застосовувати іншу, альтернативну терапію. Зазвичай не рекомендується проводити генетичний скринінг пацієнтів тих національностей, у представників яких низький коефіцієнт алеля (HLA)-B*1502. Зазвичай не рекомендується проводити скринінг хворих, які вже отримують Мезакар®, оскільки ризик виникнення ССД/ТЕН значно обмежений першими кількома місяцями, незалежно від присутності в генах пацієнта алеля (HLA)-B*1502.

У пацієнтів європеоїдної раси зв'язок між алелем (HLA)-B*1502 та виникненням ССД відсутній.

Зв'язок із (HLA)-A*3101.

Лейкоцитарний антиген людини може бути фактором ризику розвитку шкірних побічних реакцій, таких як ССД, ТЕН, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), макулопапульозний висип. Якщо аналіз виявляє наявність алеля HLA-A*3101, то від застосування препарату Мезакар®, суспензія оральна, слід утриматися.

Обмеження генетичного скринінгу

Результати генетичного скринінгу не повинні заміняти відповідний клінічний нагляд та лікування пацієнтів. Роль у виникненні цих тяжких шкірних побічних реакцій відіграють інші можливі фактори, такі як дозування протиепілептичного засобу, дотримання режиму терапії, супутня терапія.

Інші дерматологічні реакції.

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

Наявність у пацієнта алеля HLA-A*3101 пов’язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій з боку шкіри на карбамазепін, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

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

Гіперчутливість.

Карбамазепін може спровокувати розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), реактивацію HHV6, пов’язану з DRESS-синдромом, відстрочені множинні реакції гіперчутливості повільного типу з гарячкою, висипанням, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних протоків (включаючи руйнування та зникнення внутрішньопечінкових жовчних протоків), які можуть проявляться у різних комбінаціях. Також можливий вплив на інші органи (легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка).

Наявність у пацієнта алеля HLA-A*3101 пов’язано з виникненням менш серйозних небажаних реакцій на карбамазепін з боку шкіри, таких як синдром гіперчутливості до протисудомних засобів або незначні висипання (макулопапульозні висипання).

Загалом при появі симптомів, що вказують на гіперчутливість, застосування препарату Мезакар®, суспензія оральна, слід негайно припинити.

Пацієнтів з реакціями гіперчутливості на карбамазепін потрібно проінформувати про те, що приблизно 25-30 % таких пацієнтів також можуть мати реакції гіперчутливості на окскарбамазепін. При застосуванні карбамазепіну та

фенітоїну можливий розвиток перехресної гіперчутливості.

Напади.

Мезакар®, суспензію оральну, слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, які включають абсанси (типові або нетипові). За таких обставин препарат може провокувати напади. У разі провокування нападів застосування препарату Мезакар®, суспензія оральна, слід негайно припинити. Підвищення частоти нападів можливе під час переходу від пероральних форм препарату до супозиторіїв.

Зниження дози та відміна препарату.

Раптова відміна препарату Мезакар®, суспензія оральна, може спровокувати напади, тому припинення затосування карбамазепіну повинно бути поступовим. При необхідності раптової відміни терапії препаратом пацієнтам з епілепсією перехід на новий протиепілептичний препарат слід здійснювати на тлі терапії відповідним лікарським препаратом (таким як діазепам внутрішньовенно, ректально або фенітоїн внутрішньовенно).

Ендокринні ефекти.

Повідомлялося про проривні кровотечі у жінок, які приймають карбамазепін та гормональні контрацептиви. Через індукцію ферментів печінки карбамазепін знижує ефективність гормональних контрацептивів, тому жінкам репродуктивного віку, які приймають Мезакар®, суспензія оральна слід використовувати альтернативні методи контрацепції.

Пацієнтки, які приймають Мезакар®, суспензія оральна, і для яких гормональна контрацепція є необхідною, повинні отримувати препарат, що містить не менше 50 мкг естрогену, або для таких пацієнток слід розглянути можливість використання альтернативних негормональних методів контрацепції.

Моніторинг рівня препарату у плазмі крові.

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

Гіпонатріємія.

Відомі випадки розвитку гіпонатріємії при застосуванні карбамазепіну. У пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок, яке пов’язано зі зниженим рівнем натрію, або у пацієнтів із супутнім лікуванням лікарськими засобами, які знижують рівень натрію (такими як діуретики, лікарські засоби, які асоціюються з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону), перед лікуванням слід визначити рівень натрію в крові, далі – кожні 2 тижні, потім – з інтервалом в 1 місяць протягом перших 3 місяців лікування або згідно з клінічною необхідністю. Це стосується, у першу чергу, пацієнтів літнього віку. Якщо спостерігається гіпонатріємія за клінічними показаннями, слід обмежити кількість вживання води.

Гіпотиреоїдизм.

Карбамазепін може знижувати концентрацію гормонів щитовидної залози, у зв’язку з цим необхідне збільшення дози замісної терапії гормонами щитовидної залози для пацієнтів з гіпотиреоїдизмом. Слід проводити моніторинг функції щитовидної залози для корегування дози замісної терапії гормонами щитовидної залози.

Антихолінергічні ефекти.

Карбамазепін проявляє помірну антихолінергічну активність. Таким чином, пацієнти з підвищеним внутрішньоочним тиском та затримкою сечі повинні перебувати під пильним наглядом під час терапії.

Психічні ефекти.

Слід пам’ятати про імовірність активізації латентного психозу, у пацієнтів літнього віку – сплутаності свідомості або збудженості.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Враховуючи медикаментозні взаємодії і різну фармакокінетику протиепілептичних препаратів, пацієнтам літнього віку дози препарату Мезакар ®, суспензія оральна, слід підбирати з обережністю.

Допоміжні речовини.

Препарат містить азобарвник жовтий захід FCF, який може спричиняти алергічні реакції. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки препарат містить сорбіту розчин та сахарозу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Здатність пацієнта, який приймає карбамазепін, до швидкої реакції (особливо на початку терапії або у період підбору дози) може бути порушена внаслідок виникнення запаморочення, сонливості, атаксії, диплопії, порушення акомодації та нечіткості зору, особливо на початку лікування або у зв’язку з корекцією дози. Тому при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами пацієнту слід бути обережним.

Застосування у період вагітності або годування груддю

У дітей, матері яких страждають на епілепсію, відзначається схильність до виникнення патологій, у тому числі вроджених вад розвитку. Повідомлялося про асоційовані із застосуванням карбамазепіну порушення внутрішньоутробного розвитку та вроджені вади розвитку, у тому числі про щілину хребта та інші вроджені аномалії, наприклад, щелепно-лицьові дефекти такі як розщеплення губа/піднебіння, кардіоваскулярні вади розвитку, гіпоспадія та аномалії розвитку різних систем організму. Пацієнток слід проконсультувати щодо можливості підвищення ризику вад розвитку та надати їм можливість допологового скринінгу.

Слід мати на увазі такі дані:

- застосування препарату Мезакар®, суспензія оральна, вагітним жінкам, хворим на епілепсію, потребує особливої уваги;
- якщо жінка, яка отримує карбамазепін, завагітніла, планує вагітність або у період вагітності з’являється необхідність застосування карбамазепіну, слід ретельно зважити потенційну користь застосування препарату порівняно з можливим ризиком (особливо у I триместрі вагітності);
- жінкам репродуктивного віку у разі можливості карбамазепін слід призначати як монотерапію, оскільки частота вроджених аномалій у дітей жінок, які отримували лікування комбінацією протиепілептичних препаратів вища, ніж у тих матерів, які отримували дані препарати в якості монотерапії. Ризик виникнення вад розвитку після застосування карбамазепіну у складі політерапії може варіювати залежно від лікарських засобів, що використовуються, і може бути вищим у тих комбінаціях політерапії, до складу яких входить вальпроат;
- рекомендується призначати мінімальні ефективні дози препарату та здійснювати моніторинг концентрації карбамазепіну у плазмі крові. Концентрацію препарату у плазмі крові можна підтримувати на нижчому рівні терапевтичного діапазону від 4 до 12 мгк/мл за умови збереження

контролю над нападами. Є докази, що свідчать про те, що ризик вад розвитку, спричинених карбамазепіном, може бути дозозалежним, тобто при дозі < 400 мг на добу частота вад розвитку буде нижчою, ніж при вищих дозах карбамазепіну;
- пацієнток необхідно проінформувати про можливість підвищення ризику розвитку вроджених вад у дитини та слід надавати їм можливість антенатального скринінгу;
- у період вагітності не слід переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення захворювання загрожуватиме здоров'ю як матері, так і дитини.

Спостереження та профілактика.

Відомо, що у період вагітності можливий розвиток дефіциту фолієвої кислоти. Протиепілептичні препарати можуть підвищувати рівень дефіциту фолієвої кислоти. Цей дефіцит може сприяти збільшенню кількості вроджених вад розвитку дітей, чиї матері отримували лікування від епілепсії, тому рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти перед та у період вагітності.

Новонароджені.

З метою профілактики порушень згортання крові у новонароджених рекомендовано призначати вітамін K_1 жінці протягом останніх тижнів вагітності та новонародженій дитині.

Відомі кілька випадків судом та/або пригнічення дихання у новонароджених, кілька випадків блювання, діареї та/або порушення апетиту у новонароджених, які пов'язують із застосуванням карбамазепіну та інших протисудомних препаратів матір'ю. Ці реакції можуть бути проявами неонатального синдрому відміни.

Годування груддю.

Карбамазепін проникає у грудне молоко (25-60 % концентрації у плазмі крові). Переваги грудного годування з віддаленою імовірністю розвитку побічних ефектів у немовляти слід ретельно зважити. Матері, які отримують карбамазепін, можуть годувати груддю з тієї умови, що немовля спостерігається щодо розвитку можливих побічних реакцій (наприклад надмірної сонливості, алергічних шкірних реакцій). Надійшло декілька повідомлень про розвиток холестатичного гепатиту у тих новонароджених, які зазнали впливу карбамазепіну в антенатальний період або під час годування груддю. Тому за новонародженими, які перебувають на грудному годуванні і матері яких отримують терапію

карбамазепіном, слід ретельно спостерігати на випадок розвитку небажаних ефектів з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Фертильність.

Дуже рідко повідомлялося про випадки порушення фертильності у чоловіків та/або про відхилення від норми показників сперматогенезу.

Спосіб застосування та дози

Препарат можна приймати під час або після їди, або у проміжках між прийомами їжі разом з невеликою кількістю рідини.

Мезакар®, суспензію оральну, застосовувати перорально. Перед застосуванням збовтати.

Зазвичай доза ділиться на 2-3 прийоми.

Оскільки максимальний рівень концентрації карбамазепіну під час прийому препарату у вигляді суспензії вищий порівняно з аналогічною дозою препарату у таблетованій формі, рекомендується починати прийом суспензії з низьких доз та поступово їх збільшувати (для уникнення побічних реакцій з боку ЦНС, таких як запаморочення та сонливість).

При заміні таблетованої форми препарату на суспензію слід застосовувати ту ж саму дозу, але її потрібно розділити на менші разові дози та відповідно збільшити кількість прийомів.

Для осіб певних етнічних груп (китайці, тайці) перед початком лікування бажано проводити скринінг HLA-B*1502, оскільки наявність даного алелю є прогностичним маркером можливого ризику виникнення синдрому Стівенса-Джонсона тяжкого ступеня, пов’язаного з карбамазепіном.

Епілепсія.

Доза карбамазепіну повинна бути підібрана індивідуально для кожного пацієнта з метою досягнення адекватного контролю над судомними нападами. Визначення концентрації карбамазепіну у плазмі крові може допомогти щодо вибору оптимальної дози. При лікуванні епілепсії дозування карбамазепіну зазвичай вимагає досягнення загальної концентрації карбамазепіну у плазмі крові від 4 до 12 мкг/мл (від 17 до 50 мкмоль/л).

Дорослі.

Для всіх лікарських форм карбамазепіну рекомендується схема поступового збільшення дози, яка повинна бути скоригована з урахуванням потреб кожного конкретного пацієнта.

Для дорослих початкова доза препарату становить 100-200 мг 1-2 рази на добу. Потім дозу повільно підвищувати до досягнення оптимального ефекту; зазвичай він досягається при дозі 800-1200 мг на добу, розподіленій на 2 або більше прийомів. Деяким хворим може знадобитися збільшення дози препарату до 1600-2000 мг/добу.

Пацієнти літнього віку

У зв’язку з посиленням взаємодії з іншими лікарськими засобами пацієнтам літнього віку дозування карбамазепіну необхідно підбирати з обережністю.

Діти.

Для всіх лікарських форм карбамазепіну рекомендується схема поступового збільшення дози, яка повинна бути скоригована з урахуванням потреб кожного конкретного пацієнта.

Зазвичай добова доза препарату становить 10-20 мг/кг маси тіла, яку слід розподіляти на декілька прийомів.

Для різного віку рекомендуються нижченаведені добові дози (таблиця 1).

Таблиця 1.

Вік	*Добова доза, мг*	*Добова доза, мл*
До 1 року	100-200 мг	5-10 мл
Від 1 до 5 років	200-400 мг	10-20 мл
Від 5 до 10 років	400-600 мг	20-30 мл
Від 10 до 15 років	600-1000 мг	30-50 мл
Старше 15 років	800-1200 мг	40-60 мл

Для різного віку рекомендуються нижченаведені максимальні добові дози (таблиця 2).

Таблиця 2.

Вік	*Максимальна добова доза*
До 6 років	35 мг/кг/доба
Від 6 до 15 років	1000 мг/доба
Від 15 років	1200 мг/доба

У разі можливості протиепілептичні засоби необхідно призначати окремо (у вигляді монотерапії), але при використанні у складі політерапії рекомендується такий самий режим зростаючого дозування. При призначенні суспензії оральної Мезакар® додатково до поточної протиепілептичної терапії дозу препарату поступово слід підвищувати, не змінюючи дози поточного(их) застосовуваного(их) протиепілептичного(их) препарату(ів) або, у разі необхідності, коригуючи її (див. розділ «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).*

Невралгія трійчастого нерва.

Початкова доза карбамазепіну становить 200-400 мг на добу. Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 600-800 мг на добу, розподіленої на 3-4 прийоми). У деяких випадках може бути необхідним застосування дози 1600 мг на добу. Після того як біль зменшиться, дозування слід поступово зменшувати до найнижчого можливого підтримуючого рівня. Максимальна рекомендована добова доза становить 1200 мг. Коли біль зникне, слід спробувати поступово припинити терапію карбамазепіном, поки не відбудеться наступний напад.

Пацієнти літнього віку

У зв’язку з посиленням взаємодії з іншими лікарськими засобами пацієнтам літнього віку дозування карбамазепіну необхідно підбирати з обережністю.

Рекомендована початкова доза для пацієнтів літнього віку становить 200 мг на добу, розподілена на 2 прийоми. Її слід повільно підвищувати до зникнення больових відчуттів (зазвичай до дози 600-800 мг на добу, розподіленої на 3-4 прийоми). Після того як біль зменшиться, дозування слід поступово зменшувати до найнижчого можливого підтримуючого рівня. Максимальна рекомендована добова доза становить 1200 мг. Коли біль зникне, слід спробувати поступово припинити терапію карбамазепіном, поки не відбудеться наступний напад.

Профілактика маніакально-депресивних психозів у пацієнтів, які не мають терапевтичної відповіді на лікування літієм.

Початкова доза становить 400 мг на добу, розподілена на декілька разових доз. Її слід повільно підвищувати до такої, що дає змогу контролювати симптоми захворювання, або до досягнення добової дози 1600 мг, розподіленої на декілька прийомів. Зазвичай добова доза препарату становить 400-600 мг, розподілена на декілька прийомів.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок/печінки

Немає даних щодо фармакокінетики карбамазепіну у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки.

Діти

Суспензію оральну Мезакар® можна приймати дітям від народження.

Передозування

Симптоми. Симптоми і скарги, що виникають при передозуванні, зазвичай відображають ураження центральної нервової, серцево-судинної і дихальної систем.

Центральна нервова система: пригнічення функцій ЦНС; дезорієнтація, пригнічений рівень свідомості, сонливість, збудження, галюцинації, кома; затуманення зору, нерозбірливе мовлення, дизартрія, ністагм, атаксія, дискінезія, гіперрефлексія (спочатку), гіпорефлексія (пізніше); судоми, психомоторні розлади, міоклонус, гіпотермія, мідріаз.

Дихальна система: пригнічення дихання, набряк легенів.

Серцево-судинна система: тахікардія, артеріальна гіпотензія, іноді – артеріальна гіпертензія, порушення провідності з розширенням комплексу QRS; синкопе, пов’язане із зупинкою серця, що супроводжується втратою свідомості.

Шлунково-кишковий тракт: блювання, затримка їжі у шлунку, зниження моторики товстої кишки.

Кістково-мязова система: повідомлялося про окремі випадки рабдоміолізу, пов’язаного з токсичним впливом карбамазепіну.

Сечовидільна система: затримка сечі, олігурія або анурія; затримка рідини; гіпергідратація, зумовлена ефектом карбамазепіну, подібним за дією до антидіуретичного гормону.

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

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

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

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

Рекомендується проведення гемосорбції на вугільних сорбентах. Повідомлялося про ефективність гемодіалізу і перитонеального діалізу при передозуванні карбамазепіном.

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

Побічні реакції

На початку лікування карбамазепіном або при застосуванні надто великої початкової дози препарату, або при лікуванні пацієнтів літнього віку виникають певні типи побічних реакцій, наприклад, з боку ЦНС (запаморочення, головний біль, атаксія, сонливість, втома, диплопія), шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) або алергічні шкірні реакції.

Дозозалежні побічні реакції зазвичай минають протягом кількох днів як спонтанно, так і після тимчасового зниження дози препарату. Розвиток побічних реакцій з боку ЦНС може бути наслідком відносного передозування препарату або значних змін концентрацій активної речовини у плазмі крові. У таких випадках рекомендується моніторувати рівень активної речовини у плазмі крові та розподілити добову дозу препарату на більш дрібні окремі дози (наприклад на 3-4).

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія; тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, лімфоаденопатія, дефіцит фолієвої кислоти, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, еритроцитарна аплазія, анемія, мегалобластна анемія, гостра інтермітуюча порфірія, змішана порфірія, пізня порфірія шкіри, ретикулоцитоз, гемолітична анемія, недостатність кісткового мозку.

З боку імунної системи: мультиорганна гіперчутливість уповільненого типу з гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією; псевдолімфома, артралгія, лейкопенія, еозинофілія, гепатоспленомегалія і змінені показники функції печінки та синдром зникнення жовчних протоків (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних протоків), що виникають у різних комбінаціях.

Можуть виникати порушення з боку інших органів (наприклад печінки, легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки), асептичний менінгіт з міоклонусом і периферичною еозинофілією, анафілактичні реакції, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), ангіоневротичний набряк, гіпогаммаглобулінемія.

З боку ендокринної системи: набряки, затримка рідини, збільшення маси тіла, гіпонатріємія і зниження осмолярності плазми внаслідок ефекту, подібного до дії антидіуретичного гормону, що у поодиноких випадках призводить до

гіпергідратації, яка супроводжується летаргією, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості і неврологічними розладами; підвищення рівня пролактину крові, що супроводжується або не супроводжується такими проявами як галакторея, гінекомастія; зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT_4, T_4, T_3) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону, що, як правило, не супроводжується клінічними проявами.

З боку обміну речовин та харчування: недостатність фолатів, зниження апетиту, гостра порфірія (гостра інтермітуюча порфірія та змішана порфірія), негостра порфірія (пізня порфірія шкіри).

Психічні розлади: галюцинації (зорові або слухові), депресія, втрата апетиту, неспокій, агресивність, ажитація, сплутаність свідомості, активація психозу.

З боку нервової системи: запаморочення, атаксія, сонливість, седативний ефект, погіршення пам’яті, головний біль, диплопія, порушення акомодації зору (наприклад затуманення зору); аномальні мимовільні рухи (наприклад тремор, дистонія, астеріксис, тик), ністагм; орофаціальна дискінезія, порушення руху очей, порушення мовлення (наприклад дизартрія або нерозбірливе мовлення), хореоатетоз, периферична невропатія, парестезії, парез; порушення смакових відчуттів, злоякісний нейролептичний синдром, асептичний менінгіт з міоклонією та периферичною еозинофілією, дисгевзія.

З боку органів зору: порушення акомодації (наприклад затуманення зору), помутніння кришталика, кон’юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку органів слуху та лабіринту: розлади слуху, наприклад дзвін у вухах, підвищення слухової чутливості, зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти звуку.

З боку серцево-суддиної системи: порушення внутрішньосерцевої провідності; артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія; брадикардія, аритмії, атрівентрикулярна блокада із синкопе, циркуляторний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби, тромбофлебіт, тромбоемболія (наприклад емболія судин легень).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: реакції гіперчутливості з боку легенів, що характеризуються гарячкою, задишкою, пневмонітом або пневмонією.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, сухість у роті, діарея або запор, абдомінальний біль, глосит, стоматит, панкреатит, коліт.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази (спричинене індукцією печінкових ферментів, яке зазвичай не має клінічної значущості), збільшення рівня лужної фосфатази в крові, збільшення рівня трансаміназ, гепатит холестатичного, паренхіматозного (гепатоцелюлярного) або змішаного типів, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця, гранулематозний гепатит, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічний дерматит, кропив'янка (іноді у тяжкій формі), ексфоліативний дерматит, еритродермія, системний червоний вовчак, вовчакоподібний синдром, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, мультиформна та вузликова еритема, порушення пігментації шкіри, пурпура, акне, підвищена пітливість, посилене випадання волосся, гірсутизм, гострий генералізований екзентематозний пустульоз (AGEP), ліхеноїдний кератоз, оніхомадез.

З боку опорно-рухового апарату, сполучної та кісткової тканини: м’язова слабкість, артралгії, м'язовий біль, спазми м’язів, порушення кісткового метаболізму (зниження кальцію та 25-гідроксихолекальциферолу у плазмі крові, що може призвести до остеомаляції або остеопорозу), переломи, зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

З боку нирок та сечовидільної системи: тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини в крові/азотемія), часте сечовипускання, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи: статева дисфункція, імпотенція, еректильна дисфункція, порушення сперматогенезу (зі зниженням кількості та/або рухливості сперматозоїдів).

Загальні порушення: загальна слабкість.

Відхилення результатів лабораторних та інструментальних досліджень: збільшення внутрішньоочного тиску, збільшення рівня холестерину в крові, збільшення рівнів ліпопротеїнів високої щільності, збільшення рівнів тригліцеридів у крові, збільшення рівнів гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження рівня L-тироксину (вільного тироксину, тироксину, три-йодтироніну) та підвищення рівня тиреостимулюючого гормону в крові, підвищення рівня пролактину в крові.

Інфекції та інвазії: реактивація вірусу герпесу людини VI типу.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакона препарат зберігати не більше 4 тижнів.

Упаковка

По 100 мл суспензії у флаконі, по одному флакону з мірним стаканчиком у картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.