

Состав

действующее вещество: carbamazepine;

1 таблетка содержит карбамазепина 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, магния стеарат, натрия кроскармеллоза.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью и риской с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Код АТХ N03A F01.

Фармакодинамика

Как противосудорожное средство карбамазепин эффективный при парциальных приступах (простых и комплексных) с вторичной генерализацией и без нее; генерализованных тонико-клонических судорожных приступах, а также при комбинации указанных типов приступов.

Механизм действия карбамазепина обусловлен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны очень возбужденных нервных волокон, ингибирует возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Установлено, что главным механизмом действия препарата является предупреждение 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, тогда как антиманиакальный эффект может быть обусловлен угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

При применении карбамазепина в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (особенно детям) определили психотропное действие, которое частично проявлялось положительным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности. По данным

ряда исследований, влияние карбамазепина на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависело от дозы и было или сомнительным, или отрицательным. В ходе других исследований было выявлено положительное влияние карбамазепина на показатели, характеризующие внимание, способность к обучению и запоминанию.

Как нейротропное средство карбамазепин эффективный при некоторых неврологических заболеваниях. Так, например, он предупреждает болевые приступы при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва. Кроме того, препарат следует применять для облегчения нейрогенной боли при разных состояниях, в том числе при сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности (который при таком состоянии снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как возбудимость, тремор, нарушение походки. У больных несхарным диабетом центрального генеза препарат уменьшает диурез и ощущение жажды.

Подтверждено, что как психотропное средство препарат эффективный при аффективных нарушениях, а именно: для лечения острых маниакальных состояний, для поддерживающего лечения биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в качестве монотерапии, так и в комбинации с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития).

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После разового приема обычной таблетки максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 12 часов. Не отмечается клинически значимых отличий в степени всасывания активного вещества после применения разных лекарственных форм препарата для приема внутрь. После однократного приема внутрь таблетки, содержащей 400 мг карбамазепина, среднее значение C_{max} неизмененного активного вещества достигает около 4,5 мкг/мл.

Биодоступность разных лекарственных форм карбамазепина для перорального приема, как было показано, лежит в пределах 85-100 %.

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

Равновесные концентрации препарата в плазме крови достигаются в пределах 1-2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукция ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция другими лекарственными средствами, которые применяют одновременно), а также от состояния пациента, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные отличия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) достигают почти 30 % по сравнению с концентрациями карбамазепина.

Биодоступность разных препаратов карбамазепина может изменяться; чтобы избежать эффекта снижения биодоступности, риска появления судорог или чрезмерных побочных эффектов, может быть целесообразным не менять препарат на другой.

Распределение. При условии полной абсорбции карбамазепина явный объем распределения составляет от 0,8 до 1,9 л/кг. Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80 %. Концентрация неизмененного вещества в спинномозговой жидкости и слюне отображает частичку вещества, не связанного с белками плазмы крови (20-30 %). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60 % его уровня в плазме крови.

Метаболизм. Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, вследствие 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. В результате этих метаболических реакций образуется также и «малый» метаболит - 9-гидроксиметил-10-карбамоилакридан. После однократного перорального применения карбамазепина приблизительно 30 % активного вещества определяется в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма. Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию разных моногидроксилатных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

Выведение. После однократного приема препарата 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 длительности лечения. У пациентов, которые одновременно принимают другие препараты, индуцирующие ту же самую 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 разового перорального приема карбамазепина в дозе 400 мг 72 % принятой дозы выводится с мочой, а 28 % – с калом. Почти 2 % принятой дозы выводится с мочой в виде неизмененного препарата и приблизительно 1 % – в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Особенности фармакокинетики в отдельных группах пациентов

Дети. Детям, учитывая более быструю элиминацию карбамазепина для поддержания терапевтических концентраций препарата, может быть необходимым применение более высоких доз карбамазепина из расчета мг/кг массы тела по сравнению с взрослыми.

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

Пациенты с нарушенной функцией почек или печени. Данных о фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока еще нет.

Показания

- Эпилепсия:
 - сложные или простые парциальные судорожные приступы (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее;
 - генерализированные тонико-клонические судорожные приступы;
 - смешанные формы судорожных приступов.

КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ можно применять как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

- Острые маниакальные состояния; поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах с целью профилактики обострений или для ослабления клинических проявлений обострения.

- Синдром алкогольной абстиненции.
- Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная).
- Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к карбамазепину или к подобным по химическому соотношению лекарственных средств (таких как трициклические антидепрессанты), или к какому-либо другому компоненту препарата.
- Атриовентрикулярная блокада.
- Угнетение костного мозга в анамнезе.
- Печеночная порфирия (например острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи) в анамнезе.
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, катализирующим образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида.

Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может вызывать повышение 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 других ферментных систем фазы I и фазы II в печени, поэтому может снижать концентрации других препаратов в плазме крови, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4 путем индукции их метаболизма.

Человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза представляет собой фермент, отвечающий за образование 10,11-трансдиолпроизводных карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное назначение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксид-гидролазы может привести к повышению концентраций карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может приводить к появлению нежелательных реакций (таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), то дозирование препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ необходимо соответственно корректировать и/или контролировать его уровни в плазме крови при одновременном применении с нижеперечисленными препаратами.

Аналгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

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

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

Противоэпилептические средства: стирипентол, вигабатрин.

Противогрибковые средства: азолы (например итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Пациентам, получающим 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 пищеварительного тракта: циметидин, омепразол.

Миорелаксанты: оксибутинин, дантролен.

Антиагрегантные препараты: тиклопидин.

Другие вещества: 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 вызвать развитие побочных реакций (например головокружение, сонливость, атаксию, диплопию), дозирование препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень препарата в плазме крови, если КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ принимать одновременно с такими препаратами как локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови

Может быть необходима коррекция дозы препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ при одновременном применении с нижеперечисленными препаратами.

Противоэпилептические препараты: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитон, фенсуксимид, фенитоин (чтобы избежать интоксикации фенитоином и субтерапевтических концентраций карбамазепина, рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл перед началом лечения карбамазепином) и фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные относительно его 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, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*).

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства относительно противоэпилептического эффекта препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ. Соответственно дозу препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ необходимо откорректировать.

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

Влияние препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ на уровень в плазме крови одновременно назначенных препаратов.

Карбамазепин может снижать уровень некоторых препаратов в плазме крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Возможна необходимость коррекции дозирования нижеприведенных препаратов в соответствии к клиническим требованиям.

Аналгетики, 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, фенпрокоумон, дикумарол и аценокумарол).

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

Противорвотные средства: аперпитант.

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

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол, кетоназол. Пациентам, получающим лечение вориконазалом или интраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигельминтные препараты: празиквантел, альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиrolimus.

Нейролептические препараты: клозапин, галоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон, аripипразол, 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, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин.

Кортикостероиды: (в частности, преднизолон, дексаметазон).

Средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Тиреоидные препараты: левотироксин.

Взаимодействие с другими препаратами: препараты, содержащие эстрогены и/или рогестероны (следует рассмотреть альтернативные методы контрацепции); бупренофин, гестрилон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

Комбинации препаратов, требующие 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).

Комбинированная терапия препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ и некоторыми диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может привести к возникновению симптоматической гипонатриемии.

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризирующих мышечных релаксантов (например панкурония). Может возникнуть необходимость в повышении доз этих препаратов, а пациенты потребуют тщательного мониторинга из-за возможности быстрого, чем ожидается, завершения нейромышечной блокады.

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

Противопоказанное взаимодействие

Так как карбамазепин структурно близок к трициклическим антидепрессантам, КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО); перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора МАО (по крайней мере за 2 недели или раньше, если это позволяют клинические обстоятельства).

Влияние на серологические исследования

Карбамазепин может дать ложноположительный результат ВЭЖХ-анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография) для определения концентрации перфеназина.

Карбамазепин и 10,11-эпоксид могут дать ложноположительный результат иммунологического анализа по методике поляризованной флуоресценции для определения концентрации трициклических антидепрессантов.

Особенности применения

КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует назначать только под медицинским наблюдением, только 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 карбамазепином.

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

КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ проявляет легкую антихолинергическую активность, поэтому пациентов с повышенным внутриглазным давлением следует предупредить и проконсультировать относительно возможных факторов риска.

Следует помнить о возможной активации скрытых психозов, а относительно пациентов пожилого возраста – о возможной активации спутанности сознания и тревожного возбуждения.

Препарат обычно неэффективен при абсансах (малых эпилептических приступах) 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 чрезмерно низкой частоты случаев развития этих состояний тяжело оценить значимый риск при приеме препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ. Общий риск для больных, не получающих терапию, составляет 4,7 лиц/1000000 в год для развития агранулоцитоза и 2 персоны/1000000 в год – для развития апластической анемии.

Пациентов нужно проинформировать о ранних признаках токсичности и симптомах возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакциях. Пациента следует предупредить, что в случае появления таких реакций как жар, ангина, кожные высыпания, изъязвления в полости рта, легко появляющиеся синяки, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура следует немедленно обратиться к врачу.

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов значительно снижается во время терапии, состояние пациента подлежит тщательному мониторингу и нужно осуществлять постоянный общий анализ крови пациента. Лечение препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ необходимо прекратить, если у пациента развивается серьезная, прогрессирующая лейкопения, или которая сопровождается клиническими проявлениями, например лихорадкой или болью в горле. Применение препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует прекратить при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Определялось временное или стойкое снижение количества тромбоцитов или белых клеток крови в связи с приемом препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ. Однако в большинстве случаев эти явления были временными и не свидетельствовали о развитии апластической анемии или агранулоцитозе. До начала терапии и периодически во время ее проведения следует осуществлять анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

Серьезные дерматологические реакции. Серьезные дерматологические реакции, включающие токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), или синдром

Лайелла, и синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ возникают очень редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями могут нуждаться в госпитализации, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь летальный характер. Большинство случаев развития ССД/ТЭН определяются на протяжении первых нескольких месяцев лечения препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ. При развитии признаков, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например ССД, синдром Лайелла/ТЭН), прием препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

Фармакогеномика

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

*Связь с (HLA)-B*1502*

Ретроспективные исследования у пациентов-китайцев этнической группы Хан продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллели (HLA)-B*1502. Большая частота сообщений о развитии ССД (скорее редко, чем очень редко) характерна для некоторых стран Азии (например Тайвань, Малайзия и Филиппины), где среди населения превалирует аллель (HLA)-B*1502. Количество носителей этого аллеля среди населения Азии составляет свыше 15 % на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии, приблизительно 10 % - в Тайвани, почти 4 % - в Северном Китае, приблизительно от 2 % до 4 % - в Южной Азии (включая Индию) и меньше 1 % - в Японии и Корее. Распространение аллеля (HLA)-B*1502 является незначительным среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения.

У тех пациентов, которые рассматриваются как такие, которые генетически относятся к группе риска, перед началом лечения препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует проводить тестирование на присутствие аллеля (HLA)-B*1502. Если анализ пациента на присутствие аллеля (HLA)-B*1502 дает положительный результат, то лечение препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты лечения. Пациенты, которые прошли обследование и получили отрицательный результат относительно (HLA)-B*1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут еще возникать.

На данное время из-за отсутствия данных точно неизвестно, у всех ли лиц южно-восточного азиатского происхождения существуют риски.

Аллель (HLA)-B*1502 может быть фактором риска развития ССД/ТЭН у пациентов-китайцев, получающих другие противоэпилептические средства, что может быть связано с возникновением ССД/ТЭН. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, что может быть связано с возникновением ССД/ТЭН, пациентам, имеющим аллель (HLA)-B*1502, если можно применять другую, альтернативную терапию. Обычно не рекомендуется проводить генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллеля (HLA)-B*1502. Обычно не рекомендуется проводить скрининг больных, которые уже получают КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ, так как риск возникновения ССД/ТЭН значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллеля (HLA)-B*1502.

У пациентов европеоидной расы связь между аллелем (HLA)-B*1502 и возникновением ССД отсутствует.

*Связь с HLA-A*3101*

Лейкоцитарный антиген человека может быть фактором риска развития кожных побочных реакций, таких как ССД, ТЭН, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзентематозный пустулез (ОГЭП), макулопапулезные высыпания. Если анализ определяет наличие аллеля HLA-A*3101, то от применения препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует воздержаться.

Ограничения генетического скрининга

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующее клиническое наблюдение и лечение пациентов. Роль в возникновении этих тяжелых кожных побочных реакций играют другие возможные факторы, такие как дозирование противоэпилептического средства, соблюдения режима терапии, сопутствующая терапия. Влияние других заболеваний и уровень мониторинга кожных нарушений не изучали.

Другие дерматологические реакции

Возможно также развитие быстропроходящих и таких, которые не угрожают здоровью, легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании, так и после снижения дозы препарату. Поскольку ранние признаки более серьезных

дерматологических реакций может быть очень сложно различить от легких быстропроходящих реакций, пациент должен находиться под строгим наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если с его продолжением 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 (макулопапулезные высыпания). Однако не было установлено, что наличие (HLA)-B*1502 может свидетельствовать о риске возникновения вышеперечисленных кожных реакций.

Гиперчувствительность. КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая медикаментозную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), множественные реакции гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушение и исчезновение внутрижелчных протоков), которые могут проявляться в разных комбинациях. Также возможно влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстую кишку).

Наличие у пациента аллеля HLA-A* 3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций на карбамазепин со стороны кожи, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

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

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

При появлении признаков, указывающих на гиперчувствительность, применение препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует немедленно прекратить.

Приступы. КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, включающими абсансы (типичные или нетипичные). По этой причине препарат может провоцировать приступы. В случае провоцирования приступов применение препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует немедленно прекратить.

Повышение частоты приступов возможно во время перехода от пероральных форм препарата к суппозиториям

Функция печени. При терапии препаратом необходимо проводить оценку функции печени на начальном уровне и в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. При обострении нарушений функции печени или пациентам с активной фазой заболевания печени необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Некоторые показатели лабораторных анализов, при помощи которых оценивают функциональное состояние печени, у пациентов, принимающих карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ). Это, вероятно, происходит из-за индукции 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 из-за применения карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения признаков печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ прекратить до получения результатов обследования.

Функция почек. Рекомендуется проводить оценку функции почек и определение уровня азота мочевины крови в начале и периодически в течение курса терапии.

Гипонатриемия. Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующим нарушением функции почек, связанным со сниженным уровнем натрия, или у пациентов с сопутствующим лечением лекарственными средствами, снижающими уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), перед лечением следует измерять уровень натрия в крови. Далее следует измерять каждые 2 недели, затем – с интервалом в 1 месяц на протяжении первых 3 месяцев лечения или согласно с клинической необходимостью. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. Следует в данном случае ограничивать количество употребления воды.

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

Антихолинергические эффекты. КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ проявляет умеренную антихолинергическую активность. Таким образом, пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

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

Суицидальные мысли и поведение. Было зарегистрировано несколько свидетельств о суицидальных мыслях и поведения у пациентов, получающих противозепилептические препараты. Данные, полученные в ходе исследований противозепилептических препаратов, показали небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения для карбамазепина.

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

Эндокринные эффекты. Из-за индукции ферментов печени карбамазепин может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогенов и/или прогестерона. Это может привести к снижению эффективности контрацепции, рецидиву симптомов или прорывных кровотечениях или кровянистых выделениях. Пациентки, принимающие КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ и для которых гормональная контрацепция является необходимой, должны получать препарат, содержащий не меньше 50 мкг эстрогена, или для таких пациенток следует рассмотреть возможность использования альтернативных негормональных методов контрацепции.

Мониторинг уровня препарата в плазме крови. Несмотря на то, что корреляция между дозированием и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью недостоверна, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в таких случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверки компленса пациента, в период беременности, в случае лечения детей; при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности и при применении более одного препарата.

Снижение дозы и отмена препарата. Внезапная отмена препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ может спровоцировать приступы. При

необходимости внезапной отмены терапии препаратом пациентов с эпилепсией переход на новый противоэпилептический препарат осуществлять на фоне терапии соответствующим лекарственным средством (например диазепамом внутривенно, ректально или фенитоин внутривенно).

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Способность пациента, который принимает КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ, к быстрой реакции (особенно в начале терапии или в период подбора дозы) может быть нарушена в результате возникновения головокружения и сонливости, поэтому при управлении автомобилем или работе с другими механизмами пациенту следует быть осторожным.

Применение в период беременности или кормления грудью

У животных пероральное применение карбамазепина вызывало развитие дефектов.

У детей, матери которых страдают эпилепсией, определяется склонность к нарушению внутриутробного развития, в том числе врожденных пороков развития. Сообщалось о том, что карбамазепин как и большинство противоэпилептических средств, повышает частоту данных нарушений, однако убедительные доказательства в рамках контролируемых исследований монотерапии карбамазепином отсутствуют. Вместе с тем сообщалось об ассоциированных с применением препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ нарушениях внутриутробного развития и врожденных пороках развития, в том числе о щели позвоночника и других врожденных аномалиях, например челюстно-лицевые дефекты, кардиоваскулярные пороки развития, гипоспадия и аномалии развития разных систем организма.

Следует иметь в виду такие данные:

- применение препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ беременным, больным эпилепсией, требующим особого внимания;

- если женщина, получающая карбамазепин, забеременела, планирует беременность или во время беременности появляется необходимость применения препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ, следует тщательно взвесить потенциальную пользу применения препарата по сравнению с возможным риском (особенно в I триместре беременности);
- женщинам репродуктивного возраста по возможности КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует назначать в качестве монотерапии;
- рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы и осуществлять мониторинг уровня карбамазепина в плазме крови;
- пациенток нужно проинформировать о возможном повышении риска развития врожденных пороков и следует предоставлять им возможность антенатального скрининга;
- в период беременности не следует прерывать эффективную противоэпилептическую терапию, поскольку обострение заболевания будет угрожать здоровью как матери, так и ребенку.

Наблюдение и профилактика. Известно, что в период беременности возможно развитие недостаточности фолиевой кислоты. Противоэпилептические препараты могут повышать уровень недостаточности фолиевой кислоты, поэтому рекомендуется дополнительное назначение фолиевой кислоты перед та в период беременности.

Новорожденные. С целью профилактики нарушений сворачиваемости крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин К1 матерям на протяжении последних недель беременности и новорожденным.

Известно несколько случаев судорог и/или угнетения дыхания у новорожденных, несколько случаев рвоты, диареи и/или плохого аппетита у новорожденных, которые связывают с приемом карбамазепина и других противосудорожных препаратов.

Кормление грудью. Карбамазепин проникает в грудное молоко (25-60 % концентрации в плазме крови). Преимущество кормления грудью с отдаленной вероятностью развития побочных эффектов у младенцев следует тщательно взвесить. Матери, получающие КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ, могут кормить грудью при условии, что младенец наблюдается относительно развития возможных побочных реакций (например чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций).

Фертильность

Очень редко сообщалось о случаях нарушения фертильности у мужчин и/или об отклонениях от нормы показателей сперматогенеза.

Способ применения и дозы

Таблетки КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ применяют перорально; обычно суточную дозу препарата следует распределять на 2 или 3 приема. Препарат можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости, например со стаканом воды.

Перед началом лечения пациенты, которые потенциально являются носителями HLA-A*3101 аллели по происхождению, по возможности должны пройти обследование на наличие аллели, поскольку в этом случае может быть спровоцировано развитие тяжелых побочных реакций, таких как кожные реакции.

Эпилепсия

Лечение начинают с применения низкой суточной дозы с постепенным повышением дозы препарата, которую необходимо откорректировать с учетом потребности каждого пациента.

Для подбора оптимальной дозы препарата может оказаться полезным определение уровня карбамазепина в плазме крови.

Особенно в случае комбинированной терапии терапевтические дозы следует рассчитывать на основе определения уровня карбамазепина в плазме крови и эффективности.

Взрослые. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет по 100-200 мг 1-2 раза в сутки.

Потом дозу медленно повышают до достижения оптимального эффекта; часто суточная доза составляет 800-1200 мг. Некоторым пациентам может понадобиться доза препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ, достигающая 1600 мг или даже 2000 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста из-за возможного лекарственного взаимодействия дозу препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует подбирать с осторожностью.

Дети. Лечение можно начинать с применения 100 мг/сутки; дозу повышать постепенно – каждую неделю на 100 мг.

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

Возраст ребенка	Суточная доза
5-10 лет	400-600 мг (в 2-3 приема)
10-15 лет	600-1000 мг (в 2-5 приемов)

Детям с 15 лет дозирование как у взрослых.

Если возможно, КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ следует назначать в качестве монотерапии, но в случае применения с другими лекарственными средствами рекомендуется режим такого же постепенного повышения дозы препарата.

При назначении препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ дополнительно к текущей противозепилептической терапии дозу препарата следует постепенно повышать, не изменяя дозы текущего(их) применяемого(их) противозепилептического(их) препарата(ов) или, в случае необходимости корректируя ее.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах

Диапазон доз - приблизительно от 400 до 1600 мг в сутки; обычно - от 400 до 600 мг в сутки, разделенных на 2-3 приема. При остром маниакальном состоянии рекомендуется достаточно быстрое повышение дозы, тогда как с целью обеспечения оптимальной толерантности в рамках поддерживающей терапии при биполярных расстройствах рекомендуется постепенное повышение малыми дозами.

Синдром алкогольной абстиненции

Средняя доза - по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить (например до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинать комбинацией препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ с седативно-снотворными препаратами (например с клонидином, хлордиазепоксидом), придерживаясь вышеприведенных указаний относительно дозирования. После завершения острой фазы лечения препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ можно продолжать в качестве монотерапии.

Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная). Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва

Начальная доза препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ составляет 200-400 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки для пациентов пожилого возраста). Ее следует медленно повышать до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Для большинства пациентов доза препарата 200 мг 3 или 4 раза в сутки является достаточной для поддержки безболезненного состояния. В некоторых случаях может быть необходимой суточная доза препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ 1600 мг. После исчезновения болевых ощущений дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей.

Дети

Детям, учитывая большое ускорение элиминации карбамазепина, может быть необходимым применение высших доз препарата (из расчета на килограмм массы тела) по сравнению с взрослыми. Таблетки КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ можно принимать детям с 5 лет.

Передозировка

Симптомы. Симптомы, возникающие при передозировке, обычно отображают поражение центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Центральная нервная система: угнетение функций ЦНС; дезориентация, угнетенный уровень сознания, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома; затуманенность зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (сначала), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия, иногда – артериальная гипертензия, нарушение проводимости с расширением комплекса QRS; синкопе, связанное с остановкой сердца, что сопровождается потерей сознания.

Пищеварительный тракт: рвота, задержка еды в желудке, снижение моторики толстой кишки.

Костно-мышечная система: сообщалось об отдельных случаях рабдомиолаза, связанного с токсическим влиянием карбамазепина.

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, подобным по действию к антидиуретическому гормону.

Изменения со стороны лабораторных показателей: гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, гипергликемия, повышение мышечной фракции креатининфосфокиназы.

Лечение. Специфический антидот отсутствует. Сначала лечение должно обосновываться на клиническом состоянии больного; показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме крови для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки.

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, применение активированного угля. Поздняя эвакуация содержимого желудка может привести к отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, внимательная коррекция электролитных расстройств.

Особенные рекомендации. При развитии артериальной гипотензии показано внутривенное введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение следует подбирать индивидуально; при развитии судорог – введение бензодиазепинов (например диазепам) или других противосудорожных средств, например фенобарбитала (с осторожностью из-за повышенного риска развития угнетения дыхания) или паральдегида; при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) – ограничение введения жидкости, медленная осторожная внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. Эти меры могут быть полезными для предупреждения отека мозга.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза и перитонеального диализа.

Необходимо предусмотреть возможность повторного усиления симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после его начала, что обусловлено замедленным всасыванием препарата.

Побочные реакции

В начале лечения препаратом КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ или при применении очень большой начальной дозы препарата, или при лечении пациентов пожилого возраста возникают очень часто или часто явные типы

нежелательных реакций, например со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, общая слабость, диплопия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) или аллергические кожные реакции.

Дозозависимые нежелательные реакции обычно проходят в течение нескольких дней как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы может быть последствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня активного вещества в плазме крови и распределить суточную дозу препарата на более мелкие (например на 3-4) отдельные дозы.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкоцитоз, лимфаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластная анемия, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: мультиорганный гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией; признаками, напоминающими лимфому; артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (деструкция и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), которые встречаются в разных комбинациях. Могут быть нарушения со стороны других органов (например печени, легких, почек, поджелудочной железы, миокарда, толстой кишки); очень редко – асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

Со стороны эндокринной системы: отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, подобного по действию антидиуретического гормона, что в единичных случаях приводит к гипергидратации, которая сопровождается летаргией, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и неврологическими расстройствами; очень редко – повышение уровня пролактина крови, что сопровождается или не сопровождается такими проявлениями как галакторея, гинекомастия, нарушение метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомаляции/остеопорозу; в отдельных случаях – повышение концентрации

холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды.

Со стороны метаболизма: недостаточность фолатов, снижение аппетита, острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя порфирия кожи).

Со стороны психики: галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивность, ажитация, спутанность сознания, активация психоза.

Со стороны нервной системы: головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость, головная боль, диплопия, аномальные произвольные движения (например тремор, «порхающий» тремор, дистония, тик), нистагм, орофациальная дискинезия, нарушение движения глаз, нарушение речи (например дизартрия или неразборчивая речь), хореоатетоз, периферическая невропатия, парестезии, мышечная слабость и парез; очень редко – нарушение вкусовых ощущений, злокачественный нейролептический синдром, асептический менингит с миоклонией и периферической эозинофилией, дисгевзия.

Со стороны органов зрения: нарушение аккомодации (например затуманенность зрения), помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления.

Со стороны органов слуха: расстройства слуха, например звон в ушах, повышение/снижение слуховой чувствительности, нарушение восприятия высоты звука.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушение внутрисердечной проводимости, артериальная гипертензия/гипотензия, брадикардия, аритмии, атриовентрикулярная блокада с синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбоз, тромбоз, тромбоз (например эмболия сосудов легких).

Со стороны дыхательной системы: реакции гиперчувствительности со стороны легких, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, сухость во рту, диарея или запор, абдоминальная боль, глоссит, стоматит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени), обычно не

имеющее клинического значения; повышение уровня щелочной фосфатазы крови, повышение уровня трансаминаз, гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типов, синдром исчезновения желчных протоков, желтуха, гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: аллергический дерматит, крапивница, иногда в тяжелой форме, эксфолиативный дерматит, эритродермия, системная красная волчанка, зуд, синдром Стивенса-Джонсона (в некоторых странах Азии также сообщалось об этой нежелательном явлении с частотой возникновения (редко)), токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узелковая эритема, нарушение пигментации кожи, пурпура, акне, повышенная потливость, усиленное выпадение волос, гирсутизм.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечная слабость, артралгии, мышечная боль, спазмы мышц, нарушение костного метаболизма (снижение кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови, что может привести к остеопорозу или остеопорозу).

Со стороны мочевыделительной системы: тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение уровня мочевины в крови/азотемия), частое мочеиспускание, задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы: половая дисфункция/импотенция/эректильная дисфункция, нарушение сперматогенеза (со снижением количества/передвижения сперматозоидов).

Общие нарушения: общая слабость.

Лабораторные показатели: повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вызванное индукцией печеночных ферментов), которое обычно не имеет клинического значения; увеличение уровня щелочной фосфатазы в крови, увеличение уровня трансаминаз, увеличение внутриглазного давления, увеличение уровня холестерина в крови, увеличение уровня липопротеинов высокой плотности, увеличение уровня триглицеридов в крови, изменение показателей функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (FT4, T4, T3) и повышение уровня тиреостимулирующего гормона, что, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями; увеличение уровня пролактина в крови, гипогаммаглобулинемия.

Побочные реакции на основании спонтанных сообщений (частота неизвестна)

Нижеперечисленные побочные реакции были получены при пострегистрационном применении препарата из спонтанных сообщений и литературных источников информации. Поскольку сообщения спонтанные, невозможно установить точное количество пациентов и достоверно оценить частоту возникновения побочных реакций, поэтому их частоту классифицируют как «неизвестно».

Инфекции и инвазии: реактивация вируса герпеса человека VI типа.

Со стороны системы крови: недостаточность костного мозга.

Со стороны нервной системы: седативный эффект, ухудшение памяти.

Со стороны пищеварительного тракта: колит.

Со стороны иммунной системы: медикаментозные высыпания и эозинофилией и системными симптомами.

Со стороны кожи: острый генерализированный экзантематозный пустулез, лихеноидный кератоз, онихомадез.

Со стороны костно-мышечной системы: переломы.

Лабораторные показатели: снижение минеральной плотности костной ткани.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 5 блистеров в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

08132, Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).