

## **Состав**

*действующее вещество:* карбамазепин;

1 таблетка содержит карбамазепина 200 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, желатин, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые таблетки белого цвета с двусторонней фаской и глубокой чертой с одной стороны, выпуклые с другой стороны, с гладкой поверхностью, цельными краями и одинаковым внешним видом.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Производные карбоксамида. Карбамазепин. 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 припадки (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее;
- генерализованные тонико-клонические судорожные припадки;
- смешанные формы судорожных припадков.

Финлепсин® можно применять 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**

Финлепсин® не следует назначать:

- при установленной гиперчувствительности к карбамазепина или к подобным в химическом отношении лекарственных препаратов (трициклические антидепрессанты), или к другим компонентам препарата;
- при атриовентрикулярной блокаде;
- пациентам с угнетением костного мозга в анамнезе
- пациентам с печеночной порфирией (например острой интермиттирующей порфирией, смешанной порфирией, поздней порфирией кожи) в анамнезе
- в комбинации с ингибиторами MAO (MAO) и в течение 14 дней после прекращения их приема;
- одновременно с вориконазолом, поскольку лечение может быть неэффективным.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, который катализирует образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к 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 концентрацию других препаратов в плазме крови, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4 путем индукции их метаболизма.

Человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиолпохидных карбамазепина-10, 11-эпоксида. Одновременное назначение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксидгидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина-10, 11- эпоксида в плазме крови. *Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови.*

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

Анальгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

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

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

Противоэпилептические: стирипентол, вигабатрин.

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

Антигистаминные препараты: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотические препараты: оланзапин, локсапин, кветиапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

Противовирусные препараты: ингибиторы протеазы для ВИЧ (например ритонавир).

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта: циметидин, омепразол.

Миорелаксанты: оксибутинин, дантролен.

Антиагрегантные препараты: тиклопидин.

Другие ингредиенты: грейпфрутовый сок, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах).

*Препараты, которые могут повышать уровень активного метаболита карбамазепина-10, 11- эпоксида в плазме крови.*

Поскольку повышенный уровень активного метаболита карбамазепина-10, 11- эпоксида в плазме крови может привести к развитию побочных реакций (например головокружение, сонливость, атаксия, диплопии), дозировку препарата Карбамазепин необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень препарата в плазме крови, если Карбамазепин принимать одновременно с такими препаратами: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

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

Может потребоваться коррекция дозы препарата Карбамазепин при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

Противоэпилептические препараты: фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (чтобы избежать интоксикации фенитоином и субтерапевтической концентраций карбамазепина, рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл перед началом лечения карбамазепином) и фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные по нему противоречивые).

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

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

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства относительно противоэпилептического эффекта препарата Карбамазепин. Соответственно, дозу препарата Карбамазепин необходимо откорректировать.

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

*Влияние препарата Карбамазепин на уровень в плазме крови одновременно назначаемых препаратов.*

Карбамазепин может снижать уровень некоторых препаратов в плазме крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Может возникнуть необходимость коррекции дозы нижеприведенных препаратов соответственно клиническим требованиям.

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

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

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

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

Противорвотные: аперпитант.

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

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол, кетоназол. Пациентам, которые получают 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, арипипразол, палиперидон.



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

Анксиолитики: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

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

Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например фелодипин, исрадипин, дигоксин, хинидин, пропранолол, симвастатин, 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: бупренофин, гестринон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

*Комбинации препаратов, которые требуют отдельного рассмотрения.*

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

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

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

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

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз этих препаратов, а состояние пациентов нуждается в тщательном мониторинге из-за возможности более быстрого, чем ожидается, завершения

нейромышечной блокады.

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

*Противопоказано совместное применение.*

Поскольку карбамазепин структурно близок к трициклическим антидепрессантам, его не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО); перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора МАО (минимум за две 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.

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

## **Особенности применения**

Карбамазепин следует применять только под медицинским наблюдением, только после оценки соотношения польза/риск и при условии тщательного мониторинга состояния пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие препараты в анамнезе, и в случае прерывания курса терапии препаратом Карбамазепин.

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

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

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

Препарат обычно неэффективен при абсансах (малых эпилептических припадках) и миоклонических припадках. Отдельные случаи свидетельствуют о

том, что усиление приступов возможно у пациентов с атипичными абсансами.

*Гематологические эффекты.* С применением препарата связывают развитие агранулоцитоза и апластической анемии; однако из-за чрезвычайно низкой частоты развития этих состояний трудно оценить значимый риск при приеме препарата Карбамазепин. Для больных, не получавших терапии, общий риск развития агранулоцитоза составляет 4,7 человека/1000000 в год, апластической анемии – 2 человека/1000000 в год. Пациентов нужно проинформировать о ранних признаках токсичности и симптомах возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакций. Пациента следует предупредить, что в случае появления таких реакций, как жар, ангина, кожные сыпи, язвы в ротовой полости, синяки, которые легко возникают, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура, следует немедленно обратиться к врачу.

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов значительно снижается во время терапии, следует проводить общий анализ крови и осуществлять тщательный мониторинг состояния пациента. Лечение препаратом Карбамазепин необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например горячкой или болью в горле, а также при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Отмечалось временное или стойкое снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов крови в связи с приемом препарата Карбамазепин. Однако в большинстве случаев это снижение было временным и не свидетельствовало о развитии апластической анемии или агранулоцитоза. 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, которые включают токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) или синдром Лайелла, и синдром Стивенса – Джонсона (ССД), при применении препарата Карбамазепин возникают очень редко. Пациентам с серьезными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация, поскольку эти состояния могут угрожать жизни. Большинство случаев развития ССД/ТЭН отмечаются в течение первых нескольких месяцев лечения препаратом Карбамазепин. При развитии симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например ССД, синдром Лайелла/ТЭН), прием препарата Карбамазепин следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

### *Фармакогеномика.*

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

#### Связь с (HLA)-B\*1502

Ретроспективные исследования 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), аллеля (HLA)-B\*1502. Большая частота случаев развития 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 более 15 % на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии, примерно 10% – в Тайване, почти 4 % – в Северном Китае, примерно от 2 % до 4 % – в Южной Азии (включая Индию) и менее 1% – в Японии и Корее. Распространение аллеля (HLA)-B\*1502 незначительно среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения. У пациентов, которые рассматриваются как генетически принадлежащие к группам риска, перед началом лечения препаратом Карбамазепин следует проводить тестирование на присутствие аллеля (HLA)-B\*1502. Если анализ на присутствие аллеля (HLA)-B\*1502 дает положительный результат, то лечение препаратом Карбамазепин начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, которые прошли обследование и получили отрицательный результат по (HLA)-B\*1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут встречаться.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, у всех ли лиц юго-восточного азиатского происхождения существуют риски.

Наличие аллеля (HLA)-B\*1502 является фактором риска развития ССД/ТЭН у пациентов- китайцев, получающих другие противосудорожные средства, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН, пациентам, которые имеют аллель (HLA)-B\*1502, если можно применять альтернативную терапию. Обычно нет необходимости проводить генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллеля (HLA)-B\*1502. В большинстве случаев не рекомендуется проводить скрининг больных, которые уже получают карбамазепин, поскольку 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 является фактором риска развития кожных побочных реакций, таких как ССД, ТЭН, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP), макулопапулезная сыпь. Если анализ выявляет наличие аллеля HLA-A\*3101, то от применения препарата Карбамазепин следует воздержаться.

Ограничение генетического скрининга

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующего клинического наблюдения и лечение пациентов. Роль в возникновении этих тяжелых кожных побочных реакции играют другие возможные факторы, такие как дозировка противоэпилептического средства, соблюдение режима терапии, сопутствующая терапия. Влияние других заболеваний и уровень мониторинга кожных нарушений не изучали.

*Другие дерматологические реакции.*

Возможно развитие преходящих и не угрожающих здоровью, легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при неизменной дозировке, так и после снижения дозы препарата. Поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть очень сложно отличить от легких преходящих реакций, пациент должен находиться под наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если реакция усилится.

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

*Гиперчувствительность.* Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая медикаментозную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), множественными реакциями гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, сыпью, 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 различных комбинациях. Также возможно влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстую кишку).

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

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

В общем при появлении симптомов, указывающих на гиперчувствительность, применение препарата Карбамазепин следует немедленно прекратить.

*Приступы.* Карбамазепин следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, которые включают абсансы (типичные или нетипичные). В таких случаях препарат может провоцировать приступы. В случае провоцирования приступов применение препарата Карбамазепин следует немедленно прекратить.

Увеличение частоты приступов возможно при переходе от пероральных форм препарата к суппозиториям.

*Функция печени.* В период лечения препаратом необходимо проводить оценку функции печени на начальном уровне и периодическую оценку этой функции в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. При усилении нарушений функции печени и в случае перехода заболевания печени в активную фазу необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Некоторые показатели лабораторных анализов, с помощью которых оценивают функциональное состояние печени, у пациентов, принимающих карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Это, вероятно, происходит вследствие 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 симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение препаратом Карбамазепин приостановить 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, которое связано с пониженным уровнем натрия, у пациентов, проходящих лечение лекарственными средствами, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), перед лечением следует измерить уровень натрия в крови. Далее следует измерять каждые 2 недели, затем – с интервалом в один месяц в течение первых трех месяцев лечения или согласно клинической необходимости. Это касается, в первую очередь, пациентов пожилого возраста. В этом случае следует ограничивать количество употребления воды.

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

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

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

*Суицидальные мысли и поведение.* Были зарегистрированы несколько свидетельств о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших противоэпилептические препараты. Метаанализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, также показал некоторое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения при лечении карбамазепином.

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

в случае появления признаков суицидальных мыслей и поведения.

*Эндокринные эффекты.* Через индукцию 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 кровотечениям, кровянистым выделениям. Пациентки, которые принимают Карбамазепин и для которых гормональная контрацепция является необходимой, должны получать препарат, содержащий не менее 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 дозировкой и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью недостоверная, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в следующих случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплаенса пациента, в период беременности, при лечении детей и подростков; при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности и при применении более одного препарата.

*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.

### *Падение*

Лечение карбамазепином может быть связано с развитием атаксии, головокружения, сонливости, артериальной гипотензии, спутанности сознания или вялости, что может привести к падению и, как следствие, к переломам или другим травмам. При наличии у пациента заболеваний, состояний, вызывающих вышеуказанные нарушения, или при применении лекарственных средств, усиливающих эти состояния, следует регулярно проводить полную оценку рисков развития падений при длительном лечении карбамазепином.

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

Способность пациента, принимающего карбамазепин (даже в случае применения последнего по рекомендациям), к быстрой реакции (особенно в начале терапии



или в период подбора дозы, при применении лекарственного средства в высоких дозах и / или при применении комбинации с другими препаратами, действующими на центральную нервную систему) может быть нарушена вследствие возникновения побочных реакций со стороны центральной нервной системы (головокружение, сонливость, утомляемость). Поэтому при управлении автомобилем или другими механизмами и при работе, требующей положения тела без опоры, пациенту следует быть осторожным.

Этот эффект усиливается в сочетании с алкоголем.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Лечение карбамазепином беременных женщин, больных эпилепсией, следует осуществлять с особой осторожностью, только после тщательного взвешивания терапевтической пользы по отношению к риску. Женщин репродуктивного возраста следует сообщать о необходимости планирования и усиленного медицинского наблюдения беременности.

У животных пероральное применение карбамазепина вызывало развитие дефектов.

У детей, матери которых страдают эпилепсией, отмечают склонность к нарушениям внутриутробного развития, в том числе врожденных пороков развития. Сообщалось о вероятности того, что карбамазепин, как и большинство противосудорожных средств, повышает частоту данных нарушений, однако убедительные доказательства в рамках контролируемых исследований монотерапии карбамазепином отсутствуют. Вместе с тем сообщали об ассоциированных с применением карбамазепина нарушениях внутриутробного развития и врожденные пороки развития, в том числе о щель позвоночника и другие врожденные аномалии, например, челюстно-лицевые дефекты, кардиоваскулярные пороки развития, гипоспадию и аномалии развития различных систем организма.

*Следует иметь в виду такие данные.*

- Применение карбамазепина беременным женщинам, больным эпилепсией, требует особого внимания.
- Если женщина, которая получает карбамазепин, забеременела, планирует беременность или в период беременности появляется необходимость применения карбамазепина, следует тщательно взвесить потенциальную пользу применения препарата по сравнению с возможным риском (особенно в I триместре беременности). В течение первых трех месяцев беременности, когда риск развития врожденных пороков является самым большим,

особенно между 20-м и 40-м днями после оплодотворения, следует применять самую низкую эффективную дозу, поскольку врожденные пороки вызывает высокая концентрация в плазме крови. Рекомендуют как можно чаще определять концентрацию препарата в плазме крови и поддерживать ее в низких терапевтических пределах (3-7 мкг / мл).

- Женщинам репродуктивного возраста в случае возможности карбамазепин следует назначать в качестве монотерапии, учитывая повышение риска развития врожденных пороков при комбинированном лечении с использованием других противоэпилептических препаратов.
- Рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы и осуществлять мониторинг уровня карбамазепина в плазме крови.
- Пациенток нужно проинформировать о возможности повышения риска развития врожденных пороков и следует предоставлять им возможность пренатального скрининга.
- В период беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку обострение заболевания угрожать здоровью как матери, так и ребенка.

Наблюдения и профилактика. Известно, что в период беременности возможно развитие недостаточности фолиевой кислоты. Противоэпилептические препараты могут повышать уровень недостаточности фолиевой кислоты, поэтому рекомендуют дополнительное назначение фолиевой кислоты до и во время беременности.

*Новорожденные.* С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин К1 женщинам в последние недели беременности и новорожденным детям.

Известны несколько случаев судом и / или угнетения дыхания у новорожденных, несколько случаев рвоты, диареи и / или плохого аппетита у новорожденных, связывают с приемом карбамазепина и других противосудорожных препаратов. Это также могут быть проявления синдрома отмены у новорожденных.

*Кормление грудью.* Карбамазепин проникает в грудное молоко (25-60% концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания с отдаленной вероятностью развития побочных эффектов у младенца следует тщательно взвесить. Матерям, которые получают карбамазепин, можно кормить грудью, только если ребенок наблюдается по развитию возможных побочных реакций (например чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций, отсутствии надлежащего увеличения массы тела).

*Фертильность.*

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

## **Способ применения и дозы**

Финлепсин® следует назначать перорально. Обычно суточную дозу делят на 2-3 приема. Принимать препарат можно во время еды, после еды или в промежутках между приемами пищи, запивая небольшим количеством жидкости (например, стаканом воды). Таблетку Финлепсину® можно разделить пополам. Для пациентов с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, заболеваниями печени или почечной недостаточностью и лицам пожилого возраста может быть достаточно низкой дозы. В большинстве случаев эффект хороший, если суточную дозу разделить на 4-5 приемов. Перед началом лечения пациенты, которые относятся к китайской этнической группы Хан, или пациенты тайского происхождения должны, по возможности, пройти обследование на наличие HLA-B \* 1502, поскольку этот аллель может спровоцировать развитие тяжелой карбамазепинассоциированного синдрома Стивенса - Джонсона.

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

### *Эпилепсия*

Лечение начинать с применения низкой суточной дозы, которую в дальнейшем следует медленно повышать (корректировать, учитывая потребности каждого конкретного пациента) до достижения оптимального эффекта.

В случаях, когда это возможно, Финлепсин® следует назначать в виде монотерапии, но в случае применения с другими лекарственными средствами рекомендуется режим такого же постепенного повышения дозы препарата. Если Финлепсин® добавить к уже существующей противоэпилептической терапии, дозу следует повышать постепенно, при этом дозы препаратов, применяемых не менять или в случае необходимости корректировать.

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

Особенно в случае комбинированной терапии терапевтические дозы следует рассчитать на основе уровня карбамазепина в плазме крови и эффективности. Терапевтические уровни карбамазепина находятся в диапазоне 4-12 мкг / мл.

## *Взрослые и дети старше 15 лет*

Рекомендуемая начальная доза - 100-200 мг 1-2 раза в сутки, затем постепенно увеличивать дозу до достижения оптимального эффекта, обычно суточная доза составляет 800-1200 мг. Некоторым пациентам может потребоваться доза Финлепсину®, что достигает 1600 мг или даже 2000 мг в сутки. Суточная доза обычно не превышает 1600 мг, поскольку риск побочных реакций.

## *Пациенты пожилого возраста*

Учитывая лекарственные взаимодействия и различную фармакокинетику противосудорожных препаратов, пациентам пожилого возраста дозы Финлепсину® следует подбирать с осторожностью.

## *Дети от 5 лет*

Лечение можно начинать с применения 100 мг в сутки дозу повышать постепенно - каждую неделю на 100 мг.

Обычно лечение следует проводить дозой 10-20 мг / кг массы тела в сутки (в несколько приемов).

Дети в возрасте от 6 до 10 лет - 400-600 мг в сутки (в 2-3 приема).

Дети в возрасте от 11 до 15 лет - 600-1000 мг в сутки (по 3-5 приемов).

## *Острые маниакальные состояния и поддерживающее лечение аффективных (биполярных) расстройств*

Диапазон доз составляет от 400 до 1600 мг в сутки. В общем терапию следует проводить в дозе 400-600 мг в сутки в 2-3 приема.

При лечении острых маниакальных состояний дозу Финлепсин® следует повышать довольно быстро. В случае поддерживающей терапии биполярных расстройств с целью обеспечения оптимальной переносимости рекомендуется постепенное увеличение малыми дозами.

## *Алкогольный абстинентный синдром*

Средняя доза составляет 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить (например, до дозы 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинать комбинацией Финлепсину® с седативно-снотворными препаратами (например, с клонидином, хлордиазепоксидом), соблюдая вышеприведенных указаний по дозировкам. После завершения острой фазы лечения Финлепсином® можно

продолжать в виде монотерапии.

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

Начальная доза Финлепсин® 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 200 мг 3-4 раза в сутки). Для большинства пациентов доза 200 мг 3-4 раза в сутки достаточна для поддержания безболезненного состояния. В некоторых случаях может потребоваться суточная доза 1600 мг. После прекращения болевых ощущений дозу следует постепенно снижать до минимальной поддерживающей.

## **Дети**

Детям ввиду на более быструю элиминацию карбамазепина может быть необходимым застосування вищих доз препарату (із розрахунку на кілограм маси тіла) порівняно з дорослими. Карбамазепін у даній лікарській формі можна приймати дітям віком від 6 років.

## **Передозировка**

В случае отравления следует учитывать возможность передозировки различных лекарственных средств, например, с целью самоубийства.

Симптомы передозировки карбамазепина наблюдали только после приема препарата в очень высоких дозах (от 4 до 10 г). Концентрация лекарственного средства в плазме крови всегда оказывалась  $\geq 20$  мкг / мл.

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

*Со стороны нервной системы:* угнетение функций центральной нервной системы; дезориентация, возбуждение, беспокойство, головокружение, подавленное состояние сознания, ступор, сонливость, галлюцинации, кома, затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (сначала), гипорефлексия (позже) судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, опистотонус, гипотермия, мидриаз, произвольные движения, тремор. Могут иметь место нарушения ритма при исследовании электроэнцефалограммы, как замедление основной функции и наличие свободных волн.

*Со стороны дыхательной системы:* угнетение дыхания (иногда - остановка дыхания), отек легких.

*Сердечно-сосудистая система:* тахикардия, артериальная гипотензия, иногда - артериальная гипертензия, нарушения ритма и проводимости с расширением комплекса QRS; блокада, обмороки, остановка сердца, сопровождающееся потерей сознания, цианоз.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, задержка прохождения пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки.

*Со стороны костно-мышечной системы:* рабдомиолиз, связанный с токсическим влиянием карбамазепина.

*Со стороны мочевыделительной системы:* задержка мочи, олигурия или анурия задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным по действию к АДГ.

*Изменения лабораторных показателей:* гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, гипергликемия, повышение мышечной фракции КФК. Наблюдали случаи лейкоцитоза, лейкопения, нейтропения, глюкозурии и кетонурии.

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

Осуществлять эвакуацию содержимого желудка, промывание желудка, прием активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию и повторного появления симптомов интоксикации в период выздоровления. Применять симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, пристальное коррекцию электролитных расстройств.

*Особые рекомендации.* При развитии артериальной гипотензии показано введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение подбирать индивидуально; при развитии судорог - введение бензодиазепинов (например диазепам) или других противосудорожных средств, например фенobarбитала (с осторожностью из-за повышенного риска развития угнетения дыхания) или паральдегида; при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) - ограничение введения жидкости, медленная осторожная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида. Эти меры могут быть полезными для предотвращения отека мозга. Согласно приведенным в литературе данным, не

рекомендуют применение барбитуратов учитывая то, что они делают угнетающее влияние на дыхательную систему, особенно у детей.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза, гемодиализа и перитонеального диализа, поскольку карбамазепин значительной мере сочетается с белками плазмы крови.

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 зависимости от дозы и в основном в начале лечения могут возникать определенные побочные действия. В целом они исчезают самостоятельно через несколько дней или после временного снижения дозы. Побочные действия, которые наблюдались, чаще возникали при комбинированном лечении, чем при монотерапии.

В начале лечения препаратом Карбамазепин или при применении слишком большой начальной дозы препарата или при лечении пациентов пожилого возраста возникают определенные типы нежелательных реакций, например со стороны ЦНС (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 побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется контролировать уровень активного вещества в плазме крови и распределить суточную дозу на более мелкие (например на 3-4) отдельные дозы.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* 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, недостаточность костного мозга.

*Со стороны иммунной системы:* мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени, а также синдромом исчезновения желчных протоков (деструкция и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), встречающихся в различных комбинациях, медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Могут быть нарушения со стороны других органов (например печени, легких, почек, поджелудочной железы, миокарда, толстой кишки); асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактические реакции, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

*Со стороны эндокринной системы:* отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, подобного действию антидиуретического гормона, что иногда приводит к гипергидратации, которая сопровождается летаргией, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и неврологическими расстройствами; повышение уровня пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями, как галакторея, гинекомастия, нарушения метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-гидроксихолекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомалации/остеопорозу; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды.

*Со стороны обмена веществ и питания:* недостаточность фолатов, снижение аппетита; острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя порфирия кожи).

*Психические расстройства:* галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, 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, тики), нистагм; орофациальная дискинезия, нарушения движения глаз, нарушения речи (например дизартрия или невнятная речь), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезии, мышечная слабость и парез; нарушение вкусовых ощущений, злокачественный нейрорептический синдром, асептический менингит с миоклонией и периферической эозинофилией, дисгевзия, седативный эффект, ухудшение памяти.



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

*Со стороны органов слуха и равновесия:* нарушение слуха, например: звон в ушах, повышение слуховой чувствительности, снижение слуховой чувствительности, нарушение восприятия высоты звука.

*Со стороны сердца и сосудов:* нарушения внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или артериальная гипотензия; брадикардия, аритмии, блокада с синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболия (например эмболия сосудов легких).

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* реакции гиперчувствительности со стороны легких, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, сухость во рту, диарея или запор; боль в животе, глоссит, стоматит, панкреатит, колит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени) обычно не имеет клинического значения; повышение уровня щелочной фосфатазы крови; повышение уровня трансаминаз; гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типов, синдром исчезновения желчных путей, 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, токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узловая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, повышенная потливость, усиленное выпадение волос, гирсутизм, острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), лихеноидный кератоз, онихомадез.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* мышечная слабость, артралгии, мышечная боль, мышечные спазмы, нарушение костного метаболизма (снижение уровня кальция и 25-гидроксиолекальциферола в плазме крови, что может привести к остеомалации или остеопорозу), переломы.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение уровня мочевины в крови/азотемия),

учащенное мочеиспускание, задержка мочи.

*Со стороны репродуктивной системы:* половая дисфункция/импотенция/эректильная дисфункция, нарушения сперматогенеза (со снижением числа/подвижности сперматозоидов).

*Общие нарушения:* общая слабость.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* реактивация вируса герпеса человека VI типа.

*Отклонение результатов лабораторных и инструментальных исследований:* повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вызванное индукцией печеночных ферментов), которое обычно не имеет клинической значимости, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня трансаминаз, повышение внутриглазного давления, увеличение уровня холестерина в крови, повышение уровня липопротеинов высокой плотности, повышение 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, снижение минеральной плотности костной ткани.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Препарат не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО Тева Оперейшнз Поланд.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Могильська 80, 31-546 Краков, Польша.

**Источник инструкции**

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