

## **Состав**

*действующее вещество:* карбамазепин;

1 таблетка содержит 200 мг карбамазепина;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, желатин, натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, белого или почти белого цвета, с чертой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Производные карбоксамида. Код АТХ N03A F01.

## **Фармакодинамика**

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

В клинических исследованиях при применении карбамазепина в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (особенно у детей и подростков) было отмечено психотропное действие препарата, частично проявлялось положительным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности.

Как нейротропное средство карбамазепин эффективен при некоторых неврологических заболеваниях: предотвращает болевые приступы при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва. Кроме того, карбамазепин применяется для облегчения нейрогенной боли при различных состояниях. При синдроме алкогольной абстиненции карбамазепин повышает порог судорожной готовности (который при этом состоянии снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как возбудимость, тремор, нарушение походки.

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

### **Фармакокинетика**

Всасывание. После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и относительно медленно. После однократного приема максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 12 часов.

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

Еда существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина.

В дозах до 300 мг карбамазепина примерно 75% от общего количества достигает системного кровотока в течение 6 часов. Соответственно, максимальная рекомендуемая суточная доза для этой лекарственной формы составляет 250 мг четыре раза в сутки.

*Концентрации в плазме крови.* Не отмечается клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм препарата для приема внутрь. После однократного приема внутрь таблетки препарата, содержащие 400 мг карбамазепина, среднее

значение максимальной концентрации неизмененного активного вещества достигает около 4,5 мкг / мл.

Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия 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) составляют почти 30% по сравнению с концентрациями карбамазепина.

Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция другими лекарственными средствами, которые применяют одновременно), а также от состояния пациента, дозы и продолжительности лечения.

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

*Метаболизм.* Карбамазепин метаболизируется в печени, преимущественно эпоксидным путем, с образованием нескольких метаболитов: 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгаты с глюкуроновой кислотой. На первом этапе происходит окисление до карбамазепин-10,11-эпоксида, в основном из изофермент цитохрома P450 3A4. Считается, что человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза отвечает за образование фармакологически активного карбамазепина-10,11-эпоксида, который почти полностью трансформируется в похідний 10,11-трансдиол и его глюкурониды.

В результате этих метаболических реакций образуется также и «малый» метаболит - 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. После однократного приема внутрь карбамазепина около 30% активного вещества определяется в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма. Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию различных моногидроксилатных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии уридилдифосфата-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

#### Карбамазепин индуцирует собственный метаболизм.

Выведение. После однократного приема препарата период полувыведения неизмененного карбамазепина ( $T_{1/2}$ ) составляет в среднем около 36 часов, а после повторного применения препарата - в среднем 16-24 часа (в результате аутоиндукции ферментов метаболизма) в зависимости от продолжительности лечения. У пациентов, которые одновременно принимают другие препараты, которые индуцируют ту же ферментную систему печени (например, фенитоин, фенобарбитал),  $T_{1/2}$  карбамазепина составляет в среднем 9-10 часов.

Средний  $T_{1/2}$  метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет примерно 6 часов после разового приема эпоксида. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% - с калом. Примерно 2% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде карбамазепина, около 1% - в виде фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита примерно 30% в виде карбамазепин-10,11-трансдиола и других неактивных метаболитов.

#### *Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов.*

*Пациенты пожилого возраста.* Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).

*Пациенты с нарушенной функцией почек или печени.* Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени до сих пор нет.

## **Показания**

- эпилепсия;
- сложные или простые парциальные судорожные припадки (с потерей или без потери сознания) со вторичной генерализацией или без нее;
- генерализованные тонико-клонические судорожные припадки;
- смешанные формы судорожных припадков;
- Лекарственное средство Карбамазепин-ФС можно применять как и в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии;
- Лекарственное средство Карбамазепин-ФС обычно неэффективен при абсансах (легкая форма эпилептического приступа) и миоклонических припадках (см. Раздел «Особенности применения»);
- 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 и окскарбазепину или к подобному в химическом отношении лекарственных средств (например, трициклических антидепрессантов) или к любому другому компоненту препарата;
- Блокада;
- Наличие в анамнезе эпизодов угнетение костного мозга;
- Печеночная порфирия (например, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи) в анамнезе;
- В комбинации с ингибиторами MAO.

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

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, который обеспечивает образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение с карбамазепином ингибиторов CYP3A4 или

ингибиторов эпоксид-гидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может привести к появлению побочных реакций. Соответственно, следует скорректировать дозу карбамазепина и контроль его уровня в плазме крови.

Совместное применение индукторов CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению концентрации карбамазепина в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови. Соответственно, может быть необходимо скорректировать дозу карбамазепина.

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

Человеческая микросомальная эпоксидгидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиолпохидных с карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксидгидролазы (например, вальпроевой кислоты) может привести к повышению концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Одновременное применение карбамазепина с пероральными антикоагулянтами прямого действия (ривароксабаном, дабигатран, апиксабан, едоксабаном) может привести к снижению концентрации пероральных антикоагулянтов прямого действия в плазме крови и, таким образом, к повышению риска тромбоза. Итак, если совместное применение необходимо, пациенты должны находиться под тщательным контролем на предмет возникновения признаков и симптомов тромбоза.

Препараты, которые могут повысить уровень карбамазепина в плазме крови.

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может привести к появлению побочных реакций (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), поэтому следует корректировать дозу карбамазепина и / или контролировать уровень карбамазепина в плазме крови при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

*Анальгетики, противовоспалительные препараты:* декстропропиксифен, ибупрофен.

*Андрогены:* даназол.

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

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

*Противоэпилептические:* стирипентол, вигабатрина.

*Противогрибковые средства:* азолов (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 (ритонавир).

*Ингибиторы карбоангидразы:* ацетазоламид.

*Сердечно-сосудистые препараты:* дилтиазем, верапамил.

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

*Миорелаксанты:* оксибутинин, дантролен.

*Антиагрегантные препараты:* тиклопидин.

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

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

Поскольку повышенный уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может вызвать развитие побочных реакций (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопию), дозировку карбамазепина 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 вальпромид.

Препараты, которые могут снизить уровень карбамазепина в плазме крови.

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

*Противоэпилептические препараты:* фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (для избежания интоксикации фенитоином и субтерапевтической концентраций карбамазепина рекомендуется скорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг / мл перед началом лечения карбамазепином), фосфенитоин, примидон, 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 лекарственными средствами:* препараты лекарственных трав, которые содержат зверобой (*Hypericum perforatum*).

*Мефлохин* может проявлять антагонистические свойства относительно противоэпилептического эффекта карбамазепина. Дозу карбамазепина необходимо откорректировать.

Изотретиноин изменяет биодоступность и / или клиренс карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида; в этом случае нужно мониторирование концентрации карбамазепина в плазме крови.

Влияние Карбамазепин-ФС на уровень в плазме крови одновременно назначаемых препаратов.

Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме крови, уменьшить и даже полностью нивелировать эффекты некоторых препаратов.

Может потребоваться коррекция доз следующих препаратов в соответствии с клиническими требованиями.

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

*Антибиотики:* доксициклин, рифабутин.

*Антикоагулянты:* пероральные антикоагулянты (например, варфарин, фенпрокумон, дикумарол, аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан).

*Антидепрессанты:* бупропион (карбамазепин может снижать уровень бупропион в плазме крови и повышать уровень его метаболита гидроксипропиону, тем самым уменьшая клиническую эффективность и безопасность бупропион), циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин).

Противопоказано назначение карбамазепина в комбинации с ингибиторами МАО. Применение ингибиторов МАО следует прекратить минимум за 2 недели до введения карбамазепина (а если позволяет клиническая ситуация - даже раньше).

*Противорвотное:* апрепитант.

*Противоэпилептические препараты:* клобазам, клоназепам, этосуксимида, фелбамат, ламотриджин, есликарбазепин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота зонисамид.

На фоне применения карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоин - повышаться (в редких случаях).

Чтобы избежать интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтической концентраций карбамазепина, рекомендованная плазменная концентрация фенитоина не должна превышать 13 мкг / мл до начала терапии карбамазепином. Есть отдельные сообщения о повышении концентрации мефенитоин в плазме крови на фоне приема карбамазепина, что в редких случаях может обуславливать спутанность сознания и даже кому.

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

*Антигельминтные препараты:* празиквантел, альбендазол.

*Противоопухолевые препараты:* иматиниб, циклофосфамид, лапатиниба, темсиролимус.

*Нейролептические препараты:* клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон, аripипразол, палиперидон.

*Противовирусные препараты:* ингибиторы протеазы для лечения ВИЧ (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 - фелодипин, исрадипин, дигоксин, хинидин, пропранолол, симваcтатин, аторвастатин, ловаcтатин, церивастатин, ивабрадин).

*Кортикостероиды:* (например, преднизолон, дексаметазон).

*Средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции:* тадалафил.

*Иммунодепрессанты:* циклоспорин, эверолимус; такролимус, сиролимус.

*Тиреоидные препараты:* левотироксин. Предполагают, что карбамазепин способствует выведению гормонов щитовидной железы и повышению потребности их у пациентов с гипотиреозом. Поэтому следует проверять функцию щитовидной железы у пациентов, получающих заместительную

терапию, как в начале, так и в конце лечения карбамазепином.

При необходимости дозу гормонов щитовидной железы следует скорректировать. Функция щитовидной железы может меняться, в частности в случае одновременного применения карбамазепина и других противосудорожных средств (например, фенобарбитала).

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

Комбинации препаратов, которые требуют отдельного рассмотрения.

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

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

Комбинированное применение карбамазепина и препаратов лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации - даже при терапевтических концентрациях активных веществ в плазме крови).

## **Особенности применения**

*Общие.*

Карбамазепин следует применять только при условии обеспечения медицинского наблюдения и только после тщательного анализа соотношения польза / риск, а также при обеспечении внимательного и регулярного мониторинга пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях сердца, печени, почек, нарушения метаболизма натрия, побочные

гематологические реакции на другие лекарственные средства или об отмене лечения, которое проводилось ранее карбамазепином.

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 пациентам пожилого возраста - о возможной активации спутанности сознания и тревожное возбуждение.

Карбамазепин 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 карбамазепина связывают развитие агранулоцитоза и апластической анемии. Однако в связи с тем, что такие состояния возникают очень редко, трудно оценить значимость риска. Известно, что суммарный риск развития агранулоцитоза в общей популяции, которая не получала лечения карбамазепином, достигал 4,7 случая на 1 млн населения в год, а апластической анемии - 2 случая на 1 млн населения в год.

Пациенты должны быть проинформированы о ранних признаках токсичности, присущие возможным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени и предупреждены о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боль в горле, паховая инфекция, высыпания, язвы в полости рта, беспричинное возникновение синяков, геморрагий в виде петехий или пурпуры.

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов значительно снижается во время терапии, состояние пациента подлежит тщательному мониторингу, нужно осуществлять постоянный общий анализ крови пациента. Лечение карбамазепином необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например лихорадкой или болью в горле. Если обнаружены признаки значительного угнетения костного мозга, карбамазепин нужно отменить.

При применении карбамазепина с разной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов. Однако в большинстве случаев эти побочные явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Однако перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинический анализ крови, включая подсчет количества тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять уровень железа в сыворотке крови.

#### *Серьезные дерматологические реакции.*

Серьезные дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или синдром Лайелла, или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), при применении карбамазепина возникают очень редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями могут потребовать госпитализации, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь летальный исход. Большинство случаев развития синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла отмечаются в течение первых нескольких месяцев лечения карбамазепином.

Сообщалось, что по оценкам, эти дерматологические реакции возникают в 1-6 из 10 000 новых пациентов в странах с населением преимущественно европеоидной расы. Однако в некоторых азиатских странах риск может повышаться примерно в 10 раз. При развитии признаков и симптомов, которые свидетельствуют о серьезных дерматологических реакциях (например, синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла), прием карбамазепина следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

## *Фармакогеномика.*

Появляется все больше свидетельств о влиянии различных аллелей HLA 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 синдрома Стивенса-Джонсона или синдромом Лайелла, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) аллеля (HLA) -B \* 1502. Распространенность этого аллеля HLA-B \* 1502 варьируется от 2 до 12% у пациентов-китайцев этнической группы Хан и составляет примерно 8% в Тайланде. 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 более 15% на Филиппинах и некоторых популяциях Малайзии. Распространенность до 2% и 6% соответственно была зарегистрирована в Корее и Индии.

Распространение аллеля (HLA) -B \* 1502 незначительна среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения (<1%).

Распространенность аллеля, указанная в этом документе, представляет собой процент хромосом в определенных популяциях, которые имеют соответствующий аллель. Таким образом, процент пациентов с копией аллеля по крайней мере с одной из двух его хромосом (то есть «частота носительства»), почти вдвое превышает распространенность аллеля. Поэтому процент пациентов, которые могут подвергаться риску, почти вдвое превышает распространенность аллеля.



У пациентов, генетически относящихся к группе риска, перед началом лечения карбамазепином следует провести тестирование на наличие аллеля (HLA) -B \* 1502.

Если анализ пациента на наличие аллеля (HLA) -B \* 1502 дает положительный результат, то лечение карбамазепином начинать не следует, если только преимущества такого лечения не превышают риски. При оценке риска следует помнить, что аллель HLA-B \* 1502 также является фактором риска для других противосудорожных препаратов.

Пациенты, прошедшие обследование и получили отрицательный результат по (HLA) -B \* 1502, имеют низкий уровень развития синдрома Стивенса-Джонсона, хотя очень редко такие реакции могут еще встречаться.

Установлено, что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-B \* 1502 и отказ от применения карбамазепина у таких пациентов этнической группы Хан снижает частоту случаев, обусловленных карбамазепином.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, все лица юго-восточного азиатского происхождения имеют такой риск.

Аллель (HLA) -B \* 1502 может быть фактором риска развития синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла у пациентов-китайцев, которые получают другие противосудорожные средства, которые могут быть связаны с возникновением таких синдромов. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, которые могут быть связаны с возникновением синдрома Стивенса-Джонсона или синдромом Лайелла у пациентов, имеющих аллель (HLA) -B \* 1502, если можно применять другую, альтернативную терапию.

Обычно не рекомендуется проводить генетический скрининг пациентов среди национальностей с низким коэффициентом аллеля (HLA) -B \* 1502, а также у лиц, которые уже получают Карбамазепин-ФС, поскольку риск возникновения синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла значительно ограничен

первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллеля (HLA) -B \* 1502.

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующее клиническое наблюдение, поскольку у многих носителей (HLA) -B \* 1502 не возникает ССД / ТЭН, в то время как у других пациентов без генетических факторов риска ССД / ТЭН может развиваться по другим причинам. Ситуация подобная для носителей аллеля (HLA) -A \* 3101, которые получают лечение карбамазепином. У этих пациентов не обязательно возник ССД / ТЭН, DRESS, АGER или макулопапулезные высыпания.

Тем не менее, у пациентов без аллеля HLA-A \* 3101 серьезные побочные реакции со стороны кожи могут возникать по другим причинам. До настоящего времени не проводилось исследований относительно того, насколько другие факторы (такие как дозы, соблюдение режима, сопутствующие препараты и сопутствующие заболевания) способствуют развитию указанных серьезных дерматологических реакций.

У пациентов европеоидной расы связь между геном (HLA) -B \* 1502 и возникновением синдрома Стивенса-Джонсона отсутствует.

*Связь с (HLA) -A \* 3101.*

Лейкоцитарный антиген человека (HLA) -A \* 3101 может быть фактором риска развития побочных реакций со стороны кожи, таких как синдрома Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, медикаментозный сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез, макулопапулезные высыпания. Поэтому при выявлении наличия аллеля (HLA) -A \* 3101 следует воздержаться от применения препарата.

Известно, что данные ретроспективного анализа у пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез и макулопапулезная сыпь)

у носителей аллеля (HLA) -A \* 3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина.

Распространенность этого аллеля может отличаться в разных этнических групп: примерно 2-5% у населения Европы, примерно 10% - у японцев.

Распространенность аллеля составляет менее 5% у населения Австралии, Азии, Африки и Северной Америки. Для населения Западной Европы распространенность аллеля (HLA) -A \* 3101 оценивается примерно в 6,7% в зависимости от географического региона. Исключения составляют от 5% до 12%. Распространенность более 15% установлена в некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителей Северной Америки (племена Навахо и Сиокс, в Мексике - Санора Сери), Южной Индии (Тамил Наду).

Распространенность аллеля, указанная в этом документе, представляет собой процент хромосом в определенных популяциях, которые имеют соответствующий аллель. Таким образом, процент пациентов с копией аллеля по крайней мере с одной из двух его хромосом (то есть «частота носительства»), почти вдвое превышает распространенность аллеля. Поэтому процент пациентов, которые могут подвергаться риску, почти вдвое превышает распространенность аллеля.

У пациентов, генетически относятся к группе риска, перед началом лечения карбамазепином следует провести тестирование на наличие аллеля (HLA) -B \* 1502.

Если анализ пациента на наличие аллеля (HLA) -B \* 1502 дает положительный результат, то лечение карбамазепином начинать не следует, если только преимущества такого лечения не превышают риски. При оценке риска следует помнить, что аллель HLA-B \* 1502 также является фактором риска для других противоэпилептических препаратов.

Пациенты, прошедшие обследование и получили отрицательный результат по (HLA) -B \* 1502, имеют низкий уровень развития синдрома Стивенса-Джонсона, хотя очень редко такие реакции могут еще встречаться.

Установлено, что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-B \* 1502 и отказ от применения карбамазепина у таких пациентов этнической группы Хан снижает частоту случаев, обусловленных карбамазепином.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, все лица юго-восточного азиатского происхождения имеют такой риск.

Аллель (HLA) -B \* 1502 может быть фактором риска развития синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла у пациентов-китайцев, которые получают другие противосудорожные средства, которые могут быть связаны с возникновением таких синдромов. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, которые могут быть связаны с возникновением синдрома Стивенса-Джонсона или синдромом Лайелла у пациентов, имеющих аллель (HLA) -B \* 1502, если можно применять другую, альтернативную терапию.

Обычно не рекомендуется проводить генетический скрининг пациентов среди национальностей с низким коэффициентом аллеля (HLA) -B \* 1502, а также у лиц, которые уже получают Карбамазепин-ФС, поскольку риск возникновения синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллеля (HLA) -B \* 1502.

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующий клиническое наблюдение, поскольку во многих носителей (HLA) -B \* 1502 не возникает ССД / ТЭН, в то время как у других пациентов без генетических факторов риска ССД / ТЭН может развиваться по другим причинам. Ситуация подобная для носителей аллеля (HLA) -A \* 3101, получающих лечение карбамазепином. У этих пациентов не обязательно возник ССД / ТЭН, DRESS, AGER или макулопапулезные высыпания.

Тем не менее, у пациентов без аллеля HLA-A \* 3101 серьезные побочные реакции со стороны кожи могут возникать по другим причинам. До настоящего времени не проводилось исследований относительно того, насколько другие факторы

(такие как дозы, соблюдение режима, сопутствующие препараты и сопутствующие заболевания) способствуют развитию указанных серьезных дерматологических реакций.

У пациентов европеоидной расы связь между геном (HLA) -B \* 1502 и возникновением синдрома Стивенса-Джонсона отсутствует.

*Связь с (HLA) -A \* 3101.*

Лейкоцитарный антиген человека (HLA) -A \* 3101 может быть фактором риска развития побочных реакций со стороны кожи, таких как синдрома Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, медикаментозный сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез, макулопапулезные высыпания. Поэтому при выявлении наличия аллеля (HLA) -A \* 3101 следует воздержаться от применения препарата.

Известно, что данные ретроспективного анализа у пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез и макулопапулезные сыпь) у носителей аллеля (HLA) -A \* 3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина.

Распространенность этого аллеля может отличаться в разных этнических групп: примерно 2-5% у населения Европы, примерно 10% - у японцев. Распространенность аллеля составляет менее 5% у населения Австралии, Азии, Африки и Северной Америки. Для населения Западной Европы распространенность аллеля (HLA) -A \* 3101 оценивается примерно в 6,7% в зависимости от географического региона. Исключения составляют от 5% до 12%. Распространенность более 15% установлена в некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителей Северной Америки (племена Навахо и Сиокс, в Мексике - Санора Сери), Южной Индии (Тамил Наду).

Распространенность аллеля, указанная в этом документе, представляет собой процент хромосом в определенных популяциях, которые имеют соответствующий аллель. Таким образом, процент пациентов с копией аллеля по крайней мере с одной из двух его хромосом (то есть «частота носительства»), почти вдвое превышает распространенность аллеля. Поэтому процент пациентов, которые могут подвергаться риску, почти вдвое превышает распространенность аллеля.

Перед началом лечения карбамазепином в возможных носителей аллеля (HLA) - A \* 3101 (например, пациентам японской национальности, европеоидам, коренным жителям Америки, латиноамериканцам, народам юга Индии и арабам) рекомендуется проводить скрининг по данному аллеля (См. Раздел «Способ применения и дозы»). Применять препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. Скрининг по аллеля (HLA) -A \* 3101 вообще не требуется у пациентов, которые уже получали карбамазепин течение длительного периода, поскольку ССД / ТЭН, АGER, DRESS и макулопапулезные высыпания обычно наблюдаются лишь в течение первых нескольких месяцев терапии.

Ограничения генетического скрининга.

Результаты генетического скрининга не должны заменять соответствующее клиническое наблюдение и управление лечения пациентов.

Роль других возможных факторов, таких как дозировка противоэпилептического средства, соблюдение режима терапии, сопутствующая терапия, влияние других заболеваний в возникновении этих тяжелых побочных реакций со стороны кожи и мониторинг кожных нарушений не изучались.

*Другие дерматологические реакции.* Возможно развитие быстротекущих и таких, которые не угрожают здоровью, легких дерматологических реакций, например изолированная макулярная или макулопапулезная сыпь. Обычно эти реакции проходят в течение нескольких дней или недель, даже при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. Поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть сложно отличить от легких быстротекущих реакций, пациент в это время должен находиться под наблюдением врача, чтобы немедленно прекратить применение препарата, 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 препаратам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания). Однако было установлено, что наличие у пациента аллеля (HLA) -B \* 1502 может быть фактором риска возникновения у него вышеупомянутых реакций.

*Гиперчувствительность.* Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), множественные реакции гиперчувствительности медленного типа с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфома, артралгией, лейкопенией, эозинофилия, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушения и исчезновения внутреннежелчных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях.

Также возможное 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 примерно 25-30% таких пациентов также могут иметь реакции гиперчувствительности на окскарбазепин.

При применении карбамазепина и ароматических противоэпилептических препаратов (например, фенитоина, примидона и фенобарбитала) возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

В общем при появлении признаков и симптомов, указывающих на гиперчувствительность, применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

Припадки. Поскольку карбамазепин может вызывать или усиливать абсансы, карбамазепин следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, которые включают абсансы (типичные или нетипичные). При таких обстоятельствах препарат может провоцировать приступы. В случае провоцирования приступов применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

Повышение частоты приступов возможно при переходе от пероральных форм препарата до суппозиторий.

*Функция печени.* В течение терапии препаратом необходимо проводить оценку функции печени на начальном уровне и периодические оценки этой функции в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. При обострении нарушений функции печени или при проявлениях активной фазы заболевания печени карбамазепин следует немедленно отменить.

*Функция почек.* Перед началом лечения карбамазепином и периодически в процессе терапии рекомендуется проводить оценку функции почек и определение уровня азота мочевины крови.

*Гипонатриемия.* Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с существующими нарушениями почек или у пациентов с сопутствующим применением лекарственных средств, снижающих уровень натрия (например, диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией АДГ), перед началом лечения следует измерить уровень натрия в крови. Далее следует измерить каждые две недели, затем с интервалом в один месяц в течение первых трех месяцев лечения или в соответствии с клинической необходимостью. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. В данном случае следует ограничить количество



употребления воды.

*Гипотиреозидизм.* Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы, в связи с этим необходимо увеличить дозу заместительной терапии гормонами щитовидной железы пациентам с гипотиреозидизме. Соответственно, рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы для определения дозы заместительной гормональной терапии.

*Антихолинергические эффекты.* Карбамазепин проявляет умеренную антихолинергической активностью. Поэтому пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи должны находиться под пристальным 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.* Было зарегистрированы несколько свидетельств о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших противоэпилептические препараты. Мета-анализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, показал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения для карбамазепина. 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.

*Беременность.* При употреблении карбамазепина во время беременности могут возникнуть врожденные пороки развития. Для лечения эпилепсии во время беременности карбамазепин следует принимать только в случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальные риски. При психиатрических

показаниях и невропатической боли карбамазепин не следует применять для таких пациентов следует заменить лечение карбамазепином на альтернативные методы лечения.

Беременным женщинам и женщинам планирующим беременность следует должным образом проконсультировать по потенциальный тератогенный риск для нерожденных детей.

Женщины планирующие беременность должны использовать надежную контрацепцию во время лечения карбамазепином в течение 2 недель после последней дозы.

*Эндокринные эффекты.* Через индукцию ферментов печени карбамазепин может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогенов и / или прогестерона. Это может оказать негативное влияние на надежность пероральных контрацептивных препаратов, привести к рецидиву симптомов или прорывных кровотечениях или кровянистых выделений. Пациентки, которые принимают карбамазепин и для которых гормональная контрацепция необходима, должны получать препарат, содержащий не менее 50 мкг эстрогена, или женщинам репродуктивного возраста в период лечения карбамазепином следует применять альтернативные методы предохранения от беременности.

*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 его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначителен, регулярное определение уровня карбамазепина может оказаться полезным в следующих ситуациях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплаенс пациента, в период беременности, при лечении детей или подростков, при подозрении на нарушение всасывания препарата, при подозрении на развитие токсических реакций в случае, когда пациент принимает несколько лекарственных средств.

*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 противоэпилептическое препарат нужно осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами (например, диазепамом внутривенно, ректально или фенитоином внутривенно).

*Падения.* Лечение карбамазепином связано с развитием атаксии, головокружения, сонливости, артериальной гипотензии, спутанности сознания или дряблости (см. «Побочные реакции»), что может привести к падению и, соответственно, переломам или другим травмам. Для пациентов с заболеваниями, состояниями или при приеме лекарственных средств, усиливающих эти состояния, следует регулярно проводить полную оценку рисков развития падений при длительном лечении карбамазепином. Во время лечения карбамазепином пациенты должны защищаться от воздействия сильного солнечного света из-за риска фотосенсибилизации.

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

Способность пациента, принимающего препарат Карбамазепин-ФС, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения судорог, вызванных заболеванием, так и побочных эффектов в результате применения карбамазепина, таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушения аккомодации и нарушения зрения. Поэтому пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

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

Известно, что у животных пероральное применение карбамазепина вызывало развитие дефектов.

Благодаря индукции фермента, карбамазепин может отменить терапевтический эффект препаратов, содержащих эстрогены и / или прогестерон, может привести к отказу от контрацептивной защиты. Поэтому женщины, планирующие беременность, должны использовать альтернативные эффективные и надежные методы контрацепции во время лечения карбамазепином.

## *Беременность*

Существуют четкие доказательства риска для человеческого плода. Поэтому не следует использовать карбамазепин во время беременности, если это совершенно не нужно.

Следует учитывать, что нарушение развития, включая врожденные пороки, наблюдаются в 2-3 раза чаще у детей пациенток с эпилепсией, чем у здоровых лиц. Степень, до которой эти эффекты могут быть связаны с карбамазепином или основным заболеванием, полностью не установлена.

По данным Североамериканского регистра беременных, частота серьезных пороков развития, относящихся к структурным аномалиям, которые требуют хирургической, медикаментозной или косметической коррекции, были диагностированы в течение 12 недель после рождения, составила 3,0% (95% ДИ 2,1 - 4,2% ) среди беременных, принимавших в I триместре карбамазепин в качестве монотерапии, и 1,1% (95% ДИ 0,35 - 2,5%) среди беременных, не принимали никаких противоэпилептических препаратов (относительный риск 2,7; 95% ДИ 1,1 - 7,0%).

У детей, матери которых страдают эпилепсией, отмечается склонность к нарушениям внутриутробного развития, в том числе врожденных пороков развития. Сообщалось о вероятности того, что карбамазепин, как и большинство противоэпилептических средств, повышает частоту данных нарушений, однако убедительные доказательства в рамках контролируемых исследований монотерапии карбамазепином отсутствуют. Вместе с тем сообщалось об ассоциированных с применением карбамазепина нарушениях внутриутробного развития и врожденных пороках развития, в том числе о щелях позвоночника и других врожденных аномалиях, например челюстно-лицевых дефектах, кардиоваскулярных пороках развития, гипоспадии и аномалии развития различных систем организма.

В частности, в период с 20-го по 40-й день беременности доза препарата должна быть минимальной. Аномалии развития, вероятно, оговариваются пиковыми

уровнями в плазме. Соответственно, в течение этого периода общую суточную дозу следует вводить несколькими разделенными дозами в течение суток. Рекомендуется мониторинг уровня препарата в плазме крови. Концентрация в плазме крови может поддерживаться на нижнем конце терапевтического диапазона (4-12 мкг / мл) при условии обеспечения контроля судом. Существуют данные о том, что риск пороков развития при применении карбамазепина зависит от его дозы, то есть в дозе <400 мг в сутки частота аномалий развития была меньше, чем при более высоких дозах карбамазепина.

В течение беременности и после родов пациентки должны оставаться под наблюдением (мониторинг уровня в сыворотке крови и ЭЭГ). Концентрация в плазме крови должна поддерживаться на нижней границе терапевтического диапазона (3-7 мкг карбамазепина / мл). Риск пороков развития повышается при комбинированной терапии, поэтому следует избегать комбинации препарата с другими противоэпилептическими средствами или другими препаратами для дополнительного уменьшения риска.

*Показана монотерапия.* Существуют данные о том, что риск возникновения пороков развития при применении карбамазепина в составе политерапии может отличаться в зависимости от сопутствующих препаратов и может быть больше при применении комбинаций, включающих вальпроат.

Учитывая свойство карбамазепина индуцировать ферменты, до и во время беременности рекомендуется прием фолиевой кислоты (профилактика пороков развития мозговой трубки).

*Надзор и профилактика.* Известно, что в период беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Противоэпилептические препараты могут повышать уровень недостаточности фолиевой кислоты, поэтому рекомендуется дополнительное назначение фолиевой кислоты до и во время беременности.

*Новорожденные.* С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных женщин в последние недели беременности, а также новорожденным рекомендуется назначать витамин K1.

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

*Период кормления грудью.* В исследованиях на крысах наблюдались побочные эффекты у потомства самок, которым вводили карбамазепин. Карбамазепин проникает в грудное молоко (25-60% от концентрации в плазме крови). Поэтому следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания при терапии карбамазепином. Польза грудного вскармливания обычно, превышает риск развития побочных эффектов. Кормление грудью следует прекратить, если ребенок плохо набирает вес, слишком сонливая или у него возникают аллергические реакции на коже.

У детей, получавших карбамазепин антенатально или с грудным молоком, описаны случаи холестатического гепатита, в связи с чем следует проводить наблюдения за такими детьми с целью диагностики побочных эффектов со стороны пищеварительной системы. Матери, которые принимают карбамазепин, могут кормить своих детей грудью, но при условии, что за ребенком будет установлено наблюдение в отношении развития возможных побочных реакций (например, чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций).

*Фертильность.* Очень редко сообщали о случаях нарушения фертильности у мужчин и / или об отклонении от нормы показателей сперматогенеза. Однако причинная связь этих нарушений с карбамазепином пока не установлена.

### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство Карбамазепин-ФС следует назначать перорально. Обычно суточную дозу делят на два-три приема. Принимать препарат можно во время еды, после еды или в промежутках между приемами пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

Перед началом лечения пациенты, которые потенциально являются носителями HLA-A \* 3101 аллеля по происхождению, 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 следует начинать с применения низкой суточной дозы, которую в дальнейшем нужно медленно повышать (корректировать, учитывая потребности каждого конкретного пациента) до достижения оптимального эффекта.

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 определения уровня карбамазепина в плазме крови и эффективности.

Опыт показал, что терапевтические уровни карбамазепина находятся в диапазоне 4-12 мкг / мл.

### *Взрослые.*

Рекомендуемая начальная доза - 100 \* -200 мг 1-2 раза в сутки, затем постепенно увеличивать дозу до достижения оптимального эффекта; обычно суточная доза составляет 400 мг 2 - 3 раза в сутки (что соответствует 800-1200 мг). Некоторым пациентам может потребоваться доза Карбамазепин-ФС, которая достигает 1600 мг / сутки или даже 2000 мг / сут, хотя этих высоких доз следует избегать из-за большой частоты нежелательных явлений.

### *Пациенты пожилого возраста.*

Пациентам пожилого возраста из-за возможного лекарственного взаимодействия дозу лекарственного средства Карбамазепин-ФС следует подбирать взвешенно. Рекомендованная начальная доза 100 \* мг дважды в день.

### *Дети.*

Лечение можно начинать с применения 100 \* мг / сут дозу необходимо повышать постепенно - каждую неделю на 100 \* мг.

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

<b>Возраст ребенка</b>	<b>Суточная доза</b>
6-10 лет	400-600 мг ( за 2-3 приема)
11-15 лет	600-1000 мг (за 3 приема)

Детям старше 15 лет дозировка как у взрослых.

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

При назначении карбамазепина дополнительно к текущей противэпилептической терапии дозу следует постепенно повышать, не меняя дозы текущего (их) применяемого (ых) противэпилептического (ых) препарата (ов) или, в случае необходимости, корректировать.



Острые маниакальные состояния и поддерживающее лечение аффективных (биполярных) расстройств. Диапазон доз составляет от 400 до 1600 мг / сут. В общем терапию необходимо проводить в дозе 400-600 мг / сут в 2-3 приема.

При лечении острых маниакальных состояний дозу препарата Карбамазепин-ФС следует повышать довольно быстро. При остром маниакальном состоянии рекомендуется достаточно быстрое повышение дозы, тогда как с целью обеспечения оптимальной толерантности в рамках поддерживающей терапии при биполярных расстройствах рекомендовано постепенное повышение малыми дозами.

#### *Алкогольный абстинентный синдром.*

Средняя доза составляет по 200 мг 3-4 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить (например, до дозы по 400 мг 3 раза в сутки (1200 мг / сут)). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинать комбинацией препарата Карбамазепин-ФС с седативно-снотворными препаратами (например, с клонетиазол, хлордиазепоксидом), соблюдая вышеуказанных рекомендаций по дозировок. После завершения острой фазы лечения Карбамазепин-ФС 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 препарата Карбамазепин-ФС составляет 200-400 мг / сут (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 по 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. Максимальная рекомендованная доза - 1200 мг / сут. Далее дозу медленно уменьшают и терапию постепенно прекращают.

\* Применять препараты карбамазепина в соответствующей дозировке.

## **Дети**

Детям учитывая более быструю элиминацию карбамазепина может потребоваться применение более высоких доз препарата (из расчета на килограмм массы тела) по сравнению со взрослыми. Лекарственное средство Карбамазепин-ФС можно применять детям в возрасте от 6 лет.

## **Передозировка**

*Симптомы.*

Симптомы и жалобы, возникающие при передозировке, обычно отражают поражение центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также побочные реакции на препарат, указанные в разделе «Побочные реакции».

*Центральная нервная система (ЦНС):* угнетение функций ЦНС; дезориентация, подавленное состояние сознания, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома затуманивание 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, артериальная гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки, связано с остановкой сердца, сопровождающееся потерей сознания.

*Желудочно-кишечный тракт:* рвота, задержка пищи в желудке, снижение моторики толстой кишки.

*Опорно-двигательный аппарат:* сообщалось об отдельных случаях рабдомиолиза, связанного с токсическим влиянием карбамазепина.

*Мочевыделительная система:* задержка мочи, олигурия или анурия задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным по действию к АДГ.

*Со стороны лабораторных показателей:* гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, гипергликемия, повышение мышечной фракции КФК.

### *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 всасывания и повторного появления симптомов интоксикации в период выздоровления. Применять симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторингирование функций сердца, пристальная коррекция электролитных расстройств.

### Особые рекомендации.

При развитии артериальной гипотензии показано введение дофамина 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, в связи с повышенным риском 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.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке карбамазепином. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза, гемодиализа и перитонеального диализа.

Необходимо предусмотреть возможность повторного усиления симптомов передозировки на второй и третий день после ее начала, что обусловлено замедленным всасыванием препарата.

### **Побочные реакции**

Определенные типы нежелательных реакций, например со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, общая слабость, диплопия), пищеварительной системы (тошнота, рвота) или аллергические кожные реакции, возникают часто или редко, особенно в начале лечения карбамазепином, при применении слишком большой начальной дозы препарата или при лечении пациентов пожилого возраста.

Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней как спонтанно, так и после временного снижения дозы карбамазепина. 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 или распределить суточную дозу на более мелкие (например, на 3-4) отдельные дозы.

Побочные реакции возникали с такой частотой: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто ( $\geq 1 / 100$ ,  $\geq 1 / 10$ ); нечасто ( $\geq 1 / 1000$ ,  $\geq 1 / 100$ ); редко ( $\geq 1 / 10000$ ,  $\geq 1 / 1000$ ); очень редко ( $\geq < 1/10000$ ), включая отдельные случаи.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* очень часто - лейкопения (11%), стойка в 2% случаев; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты очень редко - лейкоцитоз, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, эритроцитарная аплазия,

анемия, мегалобластная анемия, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* редко - мультиорганной 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 исчезновения внутрипеченочных желчных протоков), встречающихся в различных 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; анафилактические реакции, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

*Со стороны эндокринной системы:* часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, подобного действию АДГ, что в редких случаях приводит к гипергидратации, которая сопровождается летаргией, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и неврологическими расстройствами, судорогами, дезориентацией, ухудшением восприятия, нарушением зрения или энцефалопатией («синдром нарушения секреции антидиуретического гормона», SIADH) очень редко - повышение уровня пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождается такими проявлениями как галакторея, гинекомастия, нарушения метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомаляции / остеопороза в отдельных случаях - повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды.

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

*Психические расстройства:* редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивность, возбуждение, спутанность сознания; очень редко - активация психоза.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головокружение (10-50%), атаксия (дети 10,4%, взрослые 50%), сонливость, общая слабость, часто - головная боль, диплопия, нарушение аккомодации зрения (например, затуманивание зрения) нечасто - аномальные произвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор, дистония, тик), нистагм; редко - орофациальная дискинезия, нарушения движения глаз, нарушение речи (например, дизартрия или невнятная речь), хореоатетоза, периферическая невропатия, парестезии, мышечная слабость и парез; очень редко - нарушение вкусовых ощущений, злокачественный нейролептический синдром (NMS), асептический менингит с миоклонией и периферической эозинофилией, дисгевзия.

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

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

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - нарушения внутрисердечной проводимости артериальная гипертензия или артериальная гипотензия очень редко - брадикардия, аритмии, блокада с синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбоз, тромбоз, тромбоз (например, эмболия сосудов легких), васкулит.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - тошнота, рвота (по 8%); часто - сухость во рту; нечасто - диарея или запор редко - боль в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени), обычно не имеет клинического значения; часто - повышение уровня щелочной фосфатазы крови нечасто - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типов, синдром исчезновения желчных путей, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* очень часто - аллергический дерматит, зуд, крапивница, иногда в тяжелой форме; нечасто - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - системная красная волчанка, зуд очень редко - синдром Стивенса-Джонсона (в некоторых странах Азии также сообщалось об этом нежелательное явление с частотой возникновения «редко»), токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, повышенная потливость, усиленное выпадение волосы, гирсутизм.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной и костной ткани:* редко - мышечная слабость, очень редко - артралгия, мышечная боль, спазмы мышц, нарушение костного метаболизма (снижение кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови, что может привести к остеомаляции или остеопороза).

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* очень редко - тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение уровня мочевины в крови / азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи.

*Со стороны репродуктивной системы:* очень редко - половая дисфункция / импотенция / эректильная дисфункция, нарушения сперматогенеза (со

снижением числа / подвижности сперматозоидов).

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

*Общие нарушения:* очень часто - общая слабость.

Отклонение результатов лабораторных и инструментальных исследований: часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вызванное индукцией печеночных ферментов), которое обычно не имеет клинической значимости; часто - повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, редко - повышение уровня трансаминаз, очень редко - повышение внутриглазного давления, повышение уровня холестерина в крови (в том числе повышение уровня липопротеинов высокой плотности и триглицеридов), повышение уровня триглицеридов в крови, изменение показателей функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (свободного тироксина (FT4), тироксина (T4), трийодтиронина (T3)) и повышение уровня тиреостимулирующего гормона (TSH), обычно не сопровождается клиническими проявлениями; увеличение уровня пролактина в крови, гипогаммаглобулинемия.

Побочные реакции на основе спонтанных сообщений (частота неизвестна).

Нижеприведенные побочные реакции было получено при пострегистрационном применении препарата со спонтанных сообщений и публикаций. Поскольку сообщения спонтанные, невозможно установить точное количество пациентов и достоверно оценить частоту возникновения побочных реакции, поэтому их частоту классифицируют как «неизвестно».

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



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

*Со стороны нервной системы:* вялость, седативный эффект, ухудшение памяти.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* колит.

*Со стороны иммунной системы:* медикаментозное высыпание с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), лихеноидный кератоз, онихомадез.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата, системы соединительной ткани и костной ткани:* переломы.

*Отклонение результатов лабораторных и инструментальных исследований:* снижение минеральной плотности костной ткани.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 1 или 2, или 5, или 10 блистеров в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Фарма Старт», Украина.

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

Украина, 03124, г. Киев, бульвар Вацлава Гавела, 8.

**Источник инструкции**

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