

Состав

действующее вещество: carbamazepin;

1 таблетка содержит карбамазепина 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза Е5, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: белого или почти белого цвета круглые таблетки со скошенной линией разлома с одной стороны и тиснением «К» - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Код АТХ N03A F01.

Фармакодинамика

Карбамазепин, действующее вещество препарата Мезакар®, как противосудорожное средство Мезакар эффективен при парциальных приступах (простых и комплексных) со вторичной генерализацией и без нее; генерализованных тонико-клонических судорожных припадках, а также при комбинации указанных типов припадков. Механизм действия карбамазепина выяснен только частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны слишком возбужденных нервных волокон, ингибирует возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Установлено, что главным механизмом действия препарата является предотвращение повторного образования натрийзависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах путем блокады натриевых каналов. Противосудорожное действие препарата в основном обусловлено снижением высвобождения глутамата и стабилизацией мембран нейронов, тогда как антиманиакальный эффект может быть обусловлен угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

При применении карбамазепина в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (особенно у детей и подростков) отмечено 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 отмечено положительное влияние карбамазепина на показатели, характеризующие внимание, способность к обучению и запоминанию.

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

Подтверждено, что как психотропное средство препарат эффективен 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 нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития).

Фармакокинетика

Всасывание. После приема в форме таблеток карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После разового приема обычной таблетки C_{max} достигается через 12 ч. 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, содержащего 400 мг карбамазепина, среднее значение C_{max} неизмененного активного вещества достигает около 4,5 мкг/мл.

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

Равновесные концентрации препарата в плазме крови достигаются в пределах 1-2 нед, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция

другими лекарственными средствами, которые применяются одновременно), а также от состояния больного, дозы препарата и длительности лечения.

Выявлены существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются 4–12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют почти 30% по сравнению с концентрациями карбамазепина.

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

Метаболизм. Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, в результате чего образуются основные метаболиты — 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также и «малый» метаболит 9-гидроксиметил-10-карбамоилакридан. После однократного перорального применения 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).

Выведение. После однократного приема внутрь $T_{1/2}$ неизмененного карбамазепина составляет в среднем 36 ч, а после повторного приема препарата — в среднем 16–24 ч (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени) в зависимости от продолжительности лечения. У пациентов, которые одновременно принимают другие препараты, индуцирующие ту же ферментную систему печени (например фенитоин, фенобарбитал), $T_{1/2}$ карбамазепина составляет в среднем 9–10 ч.

Средний $T_{1/2}$ метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет около 6 ч 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% от принятой дозы

выводится с мочой в неизмененном виде и около 1% — в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов

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

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

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

Мезакар можно применять как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

- Острые маниакальные состояния; поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах с целью профилактики обострений или 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 подобным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклических антидепрессантов), или к любому другому компоненту препарата.

- Блокада.
- Угнетение костного мозга в анамнезе.
- Печеночная порфирия (например, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи) в анамнезе.
- Одновременное применение с ингибиторами МАО.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Цитохром Р450 3А4 (СУР3А4) является основным ферментом, катализирующим образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида.

Одновременное применение ингибиторов СУР3А4 может вызывать повышение концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов СУР3А4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора СУР3А4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

Карбамазепин является мощным индуктором СУР3А4 и других ферментных систем фазы I и фазы II в печени, поэтому может снижать концентрации других препаратов в плазме крови, которые преимущественно метаболизируются СУР3А4 путем индукции их метаболизма.

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

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови

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

Аналгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

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

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

Противоэпилептические средства: стирипентол, вигабатрин.

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

Антигистаминные препараты: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотические препараты: оланзапин, локсапин, кветиапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

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

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта: циметидин, омепразол.

Миорелаксанты: оксибутинин, дантролен.

Антиагрегантные препараты: тиклопидин.

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

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

Поскольку повышенный уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может вызвать развитие побочных реакций (например головокружение, сонливость, атаксию, диплопию), дозирование препарата КАРБАМАЗЕПИН-АСТРАФАРМ необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень препарата в плазме крови, если КАРБАМАЗЕПИН-

АСТРАФАРМ принимать одновременно с такими препаратами как локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови

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

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

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

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

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

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

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

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

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

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

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

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

Противорвотные средства: аперпитант.

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

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

Антигельминтные препараты: празиквантел, альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиrolimus.

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

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

Анксиолитики: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

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

Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например фелодипин, исрадипин, дигоксин, хинидин, пропранолол, симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин.

Кортикостероиды: (в частности, преднизолон, дексаметазон).

Средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Тиреоидные препараты: левотироксин.

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

Комбинации препаратов, требующие отдельного рассмотрения

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

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

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

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

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

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

Противопоказанное взаимодействие

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

Влияние на серологические исследования

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

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

Особенности применения

Общие предостережения.

Мезакар® следует назначать только под контролем, только после оценки соотношения польза / риск при условии тщательного мониторинга пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие препараты в анамнезе, нарушениями метаболизма натрия, и пациентов с прерванными курсами терапии карбамазепином .

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

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

Следует помнить о возможной активации скрытых психозов, а у пациентов пожилого возраста - о возможной активации спутанности сознания и тревожное возбуждение.

Препарат обычно неэффективен при абсансах (малых эпилептических припадках) и миоклонических припадках. Отдельные сообщения свидетельствуют о том, что у пациентов с атипичными абсансами возможно усиление приступов.

Гематологические эффекты.

С применением карбамазепина связывают развитие агранулоцитоза и апластической анемии однако из-за чрезвычайно низкую частоту случаев развития этих состояний трудно оценить значимый риск при приеме препарата Мезакар®. Общий риск для больных, не получавших терапии карбамазепином, составляет 4,7 чел / 1000000 в год для развития агранулоцитоза и 2 человека / 1000000 в год - для развития апластической анемии.

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

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

Периодически или часто отмечается временное или стойкое снижение количества тромбоцитов или белых клеток крови в связи с приемом карбамазепина. Однако для большинства этих случаев подтверждена их временность и они не свидетельствуют 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, гемоглобина и уровня железа в сыворотке крови).

Серьезные дерматологические реакции. Серьезные дерматологические реакции, включающие токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), или синдром Лайелла, и синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении карбамазепина возникают очень редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями могут потребовать госпитализации, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь летальный характер. Большинство случаев развития ССД / ТЭН отмечаются в течение первых нескольких месяцев лечения карбамазепином. По оценкам, эти дерматологические реакции возникают в 1-6 из 10000 новых пациентов в странах с населением преимущественно белой расы. Однако в некоторых азиатских странах риск может повышаться примерно в 10 раз. При

развитии признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологические реакции (например ССД, синдром Лайелла / ТЭН), прием препарата Мезакар® 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 ССД / ТЭН, 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 в некоторых популяциях Малайзии). В Корее и Индии распространенность данного аллеля среди населения составляет до 2% и 6% соответственно. Распространение аллеля (HLA) -B * 1502 незначительно среди европейских, африканских народов, а также среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения (<1%).

Распространенность аллеля, зас

начен 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, рассматриваются как генетически принадлежат к группам риска, перед началом лечения карбамазепином следует проводить тестирование на присутствие аллеля (HLA) -B * 1502. Если анализ пациента на присутствие аллеля (HLA) -B * 1502 дает положительный результат, то лечение препаратом Мезакар® начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие

варианты терапевтического лечения. 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 риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут еще возникать.

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, во всех лиц юго-восточного азиатского происхождения существуют риски.

Аллель (HLA) -B * 1502 может быть фактором риска развития ССД / ТЭН у пациентов-китайцев, которые получают другие противоэпилептические 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 другую, альтернативную терапию. Обычно не рекомендуется проводить генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллеля (HLA) -B * 1502. Обычно не рекомендуется проводить скрининг больных, которые уже получают карбамазепин, поскольку риск возникновения ССД / ТЭН 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 аналогична для носителей аллеля HLA-A * 3101, получающих лечение карбамазепином. У этих пациентов не обязательно возникает ССД / ТЭН, DRESS, АGER или макулопапулезная сыпь. 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 проводили 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 ССД отсутствует.

*Связь с HLA-A * 3101*

Лейкоцитарный антиген человека может быть фактором риска развития кожных побочных реакций, таких как ССД, ТЭН, медикаментозный сыпь с эозинофилия и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP), макулопапулезная сыпь. Если анализ выявляет наличие аллеля HLA-A * 3101, то от применения препарата Мезакар® следует воздержаться.

Данные ретроспективного анализа у пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (ССД / ТЭН, DRESS, AGEP 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: около 2-5% у населения Европы, около 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 копию 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 Мезакар® 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 карбамазе

пин у носителей 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, AGEP, DRESS и макулопапулезная сыпь обычно наблюдаются лишь в течение первых нескольких месяцев терапии.

Ограничения генетического скрининга

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

Другие дерматологические реакции.

Возможно развитие преходящих и таких, которые не угрожают здоровью, легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезные экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании карбамазепина, так и после снижения дозы препарата. Поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть очень сложно отличить от легких быстротекущих реакций, пациент должен находиться под наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае, если с его продолжением реакция ухудшится.

Наличие у пациента аллеля HLA-A * 3101 связана с возникновением менее серьезных нежелательных реакций со стороны кожи при применении карбамазепина, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожных средств или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания). Однако было установлено, что наличие (HLA) -B * 1502 может свидетельствовать о риске возникновения вышеупомянутых реакций.

Гиперчувствительность. Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая 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 внутрипеченочных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможны клинические проявления со стороны других органов (легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка).

Наличие у пациента аллеля HLA-A * 3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций со стороны кожи при применении карбамазепина, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожных средств или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

Пациентов с реакциями гиперчувствительности при применении карбамазепина нужно проинформировать о том, что примерно в 25-30% таких пациентов также

могут возникать реакции гиперчувствительности при применении окскарбазепина.

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

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

Припадки. Поскольку карбамазепин может вызывать или усиливать абсансы, Мезакар® 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 препарата Мезакар® следует немедленно прекратить.

Повышение частоты приступов возможно при переходе от пероральных форм карбамазепина в суппозиторииев.

Функция печени. В течение терапии карбамазепином 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 пациентам с активной фазой заболевания печени необходимо немедленно прекратить прием препарата Мезакар®.

Некоторые показатели лабораторных анализов, с помощью которых оценивают функциональное состояние печени у пациентов, принимающих карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Это, вероятно, происходит из-за индукцию печеночных ферментов. Индукция ферментов может также приводить к умеренному повышению уровня щелочной фосфатазы. Такое повышение функциональной активности печеночного метаболизма не является показанием для отмены карбамазепина.

Тяжелые реакции со стороны печени из-за применения карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения признаков и симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечения Мезакар® 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

карбамазепином.

Гипонатриемия. Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующим нарушением функции почек, которое связано с пониженным уровнем натрия, или у пациентов с сопутствующим лечением лекарственными средствами, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией АДГ), перед лечением следует измерить уровень натрия в крови. Далее следует измерять каждые 2 недели, затем - с интервалом в 1 месяц в течение первых трех месяцев лечения или согласно клинической необходимости. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. Следует в данном случае ограничивать количество употребления воды.

Гипотиреозидизм. Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы. В связи с этим необходимо увеличение дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы у пациентов с гипотиреозидизмом. Соответственно, рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы для определения дозы заместительной гормональной терапии.

Антихолинергические эффекты. Карбамазепин проявляет умеренную антихолинергической активностью. Таким образом, 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 и у пациентов пожилого возраста - спутанности сознания или возбуждения.

Суицидальные мысли и поведение. Было зарегистрировано несколько свидетельств о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших противозепилептические препараты. Метаанализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противозепилептических препаратов, также показал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестен, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения 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.

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, рецидива симптомов или прорывных кровотечений или кровянистых выделений. Пациентки, которые принимают Мезакар® и для которых гормональная контрацепция является необходимым, 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 недостоверна, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в следующих случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплаенс 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 отмена препарата. Внезапная отмена карбамазепина может спровоцировать приступы, поэтому препарат следует отменять постепенно в течение 6 месяцев. При необходимости у пациентов с эпилепсией внезапно отменить терапию препаратом Мезакар® переход на новый противоэпилептическое препарат следует осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами (например диазепамом внутривенно, ректально или фенитоином внутривенно).

Падения. Лечение карбамазепином может быть связано с развитием атаксии, головокружения, сонливости, артериальной гипотензии, спутанности сознания или дряблости (см. «Побочные реакции»), что может привести к падению и, соответственно, к 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.

Фотосенсибилизация. Во время лечения карбамазепином пациенты должны защищаться от воздействия сильных солнечных лучей из-за риска фотосенсибилизации.

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

Способность пациента, принимающего карбамазепин, к быстрой реакции (особенно в начале терапии или в период подбора дозы) может снижаться как вследствие судорог, вызванных заболеванием, так и вследствие побочных эффектов связанных с применением препарата Мезакар® 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

Существуют четкие указания на риск для человеческого плода. Поэтому карбамазепин не следует применять в период беременности, если это не является абсолютно необходимым.

У животных пероральное применение карбамазепина вызывало развитие дефектов.

У детей, матери которых страдают эпилепсией, отмечается склонность к нарушениям внутриутробного развития, в том числе врожденным порокам 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 сообщалось об ассоциированных с применением препарата Карбамазепин нарушениях внутриутробного развития и врожденных пороках развития, в том числе о расщелине позвоночника и других врожденных аномалиях, например челюстно-лицевых дефектах, кардиоваскулярных пороках развития, гипоспадии и аномалии развития различных систем организма.

Следует принять во внимание такие предостережения:

- применение препарата Карбамазепин беременным женщинам, больным эпилепсией, требует особого внимания;
- если женщина, получающая карбамазепин, забеременела, планирует беременность или во время беременности возникает необходимость применения препарата Карбамазепин, следует тщательно взвесить потенциальную пользу применения препарата по сравнению с возможным риском (особенно в I триместре беременности);
- женщинам репродуктивного возраста, по возможности, карбамазепин следует назначать в качестве монотерапии;

- 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 антенатального скрининга;
- в период беременности не следует прерывать эффективную противоэпилептическую терапию, поскольку обострения заболевания угрожают здоровью как матери, так и ребенка.

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

Новорожденные. С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин К1 матерям в течение последних недель беременности и новорожденным детям.

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

Кормление грудью. Карбамазепин проникает в грудное молоко (25–60 % концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания и вероятность развития побочных эффектов у новорожденного следует тщательно взвесить. Матери, которые получают карбамазепин, могут кормить грудью при условии, что ребенок наблюдается относительно развития возможных побочных реакций (например чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций).

Фертильность.

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

Способ применения и дозы

Мезакар® назначать перорально; обычно суточную дозу препарата следует распределять на два или три приема. Препарат можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости, например со стаканом воды.

Перед началом лечения пациенты, которые потенциально являются носителями HLA-A * 3101 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 начинать с применения низкой суточной дозы с постепенным повышением дозы препарата, необходимо откорректировать с учетом потребностей каждого пациента.

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 составляет по 100-200 мг 1-2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышать до достижения оптимального эффекта; часто суточная доза составляет 400 мг дважды или трижды в сутки (что соответствует 800-1200 мг). Некоторым пациентам может потребоваться доза Мезакар®, что достигает 1600 мг или даже 2000 мг в сутки, хотя этих высоких доз следует избегать из-за большую частоту нежелательных явлений.

Пациенты пожилого возраста пациентов пожилого возраста из-за возможной лекарственном взаимодействии дозу Мезакар® следует подбирать взвешенно. Рекомендованная начальная доза 100 мг дважды в сутки.

Дети: можно начинать с применения 100 мг / сут дозу повышать постепенно - каждую неделю на 100 мг.

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

Возраст ребенка	Суточная доза
5-10 лет	400-600 мг (за 2-3 приема)

10-15 лет	600-1000 мг (за 2-5 приемов)
-----------	------------------------------

Детям старше 15 лет дозировка как у взрослых.

Для всех возрастов рекомендуются следующие максимальные суточные дозы:

- До 6 лет: 35 мг / кг / сут
- 6-15 лет: 1000 мг / сутки
- > 15 лет: 1200 мг / сутки.

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, корректируя ее.

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах

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

Синдром алкогольной абстиненции

Средняя доза - 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)). Далее дозу медленно уменьшать и терапию постепенно прекращать. При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинать комбинацией препарата карбамазепина с седативно-снотворными препаратами (например с клонидином, хлордиазепоксидом), соблюдая вышеприведенных указаний по дозировке. После завершения острой фазы лечения карбамазепином можно продолжать в качестве монотерапии.

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

Начальная доза Мезакар® составляет 200-400 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки для пациентов пожилого возраста). Ее медленно повышать до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Для большинства пациентов доза 200 мг 3 или 4 раза в сутки достаточно для поддержания безболезненного состояния. В некоторых случаях может потребоваться суточная доза Мезакар® 1600 мг. После исчезновения болевых ощущений дозу постепенно снижать до минимальной поддерживающей. Максимальная рекомендованная доза - 1200 мг / сут. Далее дозу медленно уменьшают и терапию постепенно прекращают.

Дети

Детям учитывая более быструю элиминацию карбамазепина может потребоваться применение более высоких доз препарата (из расчета на килограмм массы тела) по сравнению со взрослыми. Таблетки Мезакар® можно принимать детям в возрасте от 5 лет.

Передозировка

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

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

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия, иногда — артериальная гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; синкопе, связанное с остановкой сердца, сопровождающееся потерей сознания.

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

Скелетно-мышечная и соединительная ткань: сообщалось об отдельных случаях рабдомиолиза, связанного с токсическим влиянием карбамазепина.

Почки и мочевыводящая система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина,

сходным по действию АДГ.

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

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

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

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

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

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

Побочные реакции

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 непроизвольные 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, тромбоз, тромбоз, тромбоз (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-гидроксиголекальциферола 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

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД / KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

СП-289 (А), РИИКУ Индастриал ареа, Чопанки, Бхивади, достать. Алвар (Раджастан), Индия / SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Источник инструкции

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