

## **Состав**

*действующее вещество:* карбамазепин (carbamazepine)

5 мл суспензии содержат карбамазепина 100 мг;

*вспомогательные вещества:* ксантановая камедь; гипромеллоза; калия сорбат; кислота лимонная моногидрат, пропиленгликоль; сорбита раствор, который не кристаллизуется (E 420) сахароза; желтый закат FCF (E 110) вкусовая добавка «Апельсин»; вкусовая добавка «Ванилин»; вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Суспензия оральная.

*Основные физико-химические свойства:* вязкая суспензия оранжевого цвета со специфическим запахом.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Код АТХ N03A F01.

## **Фармакодинамика**

Карбамазепин проявляет противоэпилептическую, нейротропную и психотропную активность. Как противосудорожное средство карбамазепин эффективен при парциальных припадках (простых и комплексных) с вторичной генерализацией и без нее; генерализованных тонико-клонических судорожных припадках, а также при комбинации указанных типов приступов. Механизм действия карбамазепина выяснен лишь 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 натрийзалежных потенциалов действия в деполяризована нейронах путем блокады натриевых каналов. Противосудорожное действие препарата в основном обусловлена снижением высвобождения глутамата и стабилизацией мембран нейронов, тогда как антиманиакальный эффект может быть обусловлен угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

При применении карбамазепина в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (особенно детям) было отмечено психотропное действие, частично

проявлялась положительным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности. По данным некоторых исследований, влияние карбамазепина на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависело от дозы и был или сомнительным, или отрицательным. В ходе других исследований было 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 болевым приступам при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва. Кроме того, препарат следует применять для облегчения нейрогенного боли при различных состояниях, в том числе при спинной сухотке, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности (который при этом состоянии снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как возбудимость, тремор, нарушение походки. У больных несахарный диабет 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.*

Карбамазепин всасывается из таблеток почти полностью, но относительно медленно. После однократного приема обычной таблетки максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 12 часов, а в жидкой форме - через 2 часа. Между пероральными лекарственными формами не существует клинически значимой разницы в количестве активного вещества, поглощается. После однократного приема дозы 400 мг карбамазепина (таблетки) средняя максимальная концентрация неизмененного карбамазепина в плазме крови составляет приблизительно 4,5 мкг / мл.

Было показано, что биодоступность карбамазепина в различных пероральных средствах находится в пределах 85-100%.

Еды существенно не влияет на скорость и степень всасывания независимо от лекарственной формы карбамазепина.

Устойчивые плазменные концентрации карбамазепина достигаются в течение примерно 1-2 недель в зависимости от индивидуальной аутоиндукции карбамазепина и гетероиндукции другими средствами - индукторами ферментов, а также от статуса к лечению, дозировки и длительности лечения.

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

### *Распределение*

Карбамазепин связывается с белками плазмы крови в пределах 70-80%. Концентрация неизмененного вещества в спинномозговой жидкости и слюне отражает долю вещества, не связанного с белками плазмы крови (20-30%). Было обнаружено концентрации в грудном молоке, эквивалентные 25-60% от соответствующего уровня плазмы.

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Предполагая полное поглощение карбамазепина, ожидаемый объем распределения колеблется от 0,8 до 1,9 л / кг.

### *Метаболизм*

Карбамазепин метаболизируется в печени, где эпоксидный путь биотрансформации является важным, образуя основные метаболиты - производное 10,11-трансдиола и глюкуронид.

Было определено, что цитохром P450 3A4 является основной изоформой, ответственной за образование карбамазепин-10,11-эпоксида с карбамазепина. Человеческая микросомальными эпоксид-гидролаза была определена как фермент, ответственный за образование производного 10,11-трансдиола с карбамазепина-10,11-эпоксида. 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан является вторичным метаболитом этого пути. После однократного приема дозы карбамазепина около 30% обнаруживается в моче как конечные продукты эпоксидного пути.

Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к различным моногидроксилованих соединений, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется UGT2B7.

## *Выведение*

Полувыведение неизмененного карбамазепина составляет в среднем около 36 ч после однократного приема дозы, после повторного введения период полувыведения в среднем составляет лишь 16-24 часа (аутоиндукции печеночной монооксигеназной системы) в зависимости от продолжительности лечения. У больных, получающих одновременное лечение другими ферментозалежными препаратами (например фенитоином, фенобарбиталом), период полувыведения в среднем составляет 9-10 часов.

Период полувыведения 10,11-эпоксидного метаболита в плазме крови составляет примерно 6 часов после однократного приема дозы эпоксида.

После однократного приема дозы 400 мг карбамазепина 72% выводится с мочой и 28% - с калом. В моче около 2% дозы оказываются в неизмененном виде и около 1% - как фармакологически активный 10,11 эпоксидный метаболит.

## *Показатели пациентов.*

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). Концентрация карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активный метаболит) составляет около 30% уровня карбамазепина.

## Особенности фармакокинетики в отдельных группах пациентов.

*Дети.* Через усиленное выведение карбамазепина детям для поддержания терапевтической концентрации могут потребоваться более высокие дозы карбамазепина (в мг / кг), чем взрослым.

*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 фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока нет.

## **Показания**

- Эпилепсия: генерализованные тонико-клонические и парциальные судорожные припадки.
- Пароксизмальная боль при невралгии тройчатого нерва.

- Профилактика маниакально-депрессивных психозов у пациентов при отсутствии терапевтического эффекта у них от препаратов лития.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к карбамазепину или к подобным в химическом отношении лекарственным препаратам (например трициклическим антидепрессантам), 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 MAO.

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

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

Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может вызывать повышение концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

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

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

*Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови*

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может приводить к появлению нежелательных реакций (таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), то дозирование препарата КАРБАМАЗЕПИН 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:* азолаы (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:* оксипутинин, 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 необходимо соответственно корректировать и/или контролировать уровень препарата в плазме крови, если КАРБАМАЗЕПИН 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 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. Соответственно дозу препарата КАРБАМАЗЕПИН 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 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 интраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

*Антигельминтные препараты:* празиквантел, альбендазол.

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

*Нейролептические препараты:* клозапин, галоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипразидон, арипипразол, палиперидон.

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

*Анксиолитики:* алпразолам, мидазолам.

*Бронходилататоры или противоастматические препараты:* теофиллин.

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

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

*Кортикостероиды:* (в частности, преднизолон, дексаметазон).

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

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

*Тиреоидные препараты:* левотироксин.

*Взаимодействие с другими препаратами:* 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 препаратов лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептиков (галоперидол, тиоридазин) может привести к усилению побочных неврологических эффектов (в случае последней комбинации – даже при условии терапевтических уровней в плазме крови).

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

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих 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 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**

Мезакар®, суспензию оральную следует назначать только под контролем, только после критической оценки соотношения польза / риск при условии тщательного мониторинга пациентов с нарушениями со стороны сердца, печени или почек, с побочными реакциями (в анамнезе) со стороны крови при приложении других препаратов и 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. Мезакар®, суспензия оральная, 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 по пациентов пожилого возраста - о возможной активации спутанности сознания и тревожное возбуждение.

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

### *Гематологические эффекты.*

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

При терапии карбамазепином может снижаться количество тромбоцитов или лейкоцитов. До начала терапии карбамазепином и периодически во время ее проведения следует проводить анализ крови, включая определение количества тромбоцитов, ретикулоцитов и содержания железа в сыворотке крови.

Пациентов и их родных нужно проинформировать о ранних признаках токсичности терапии карбамазепином и симптомы возможных нарушений со стороны крови, кожи и печени. 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 необходимо тщательно контролировать и осуществлять постоянный общий анализ крови. Лечение препаратом Мезакар®, суспензия оральная, необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например лихорадкой или болью в горле. Применение препарата Мезакар®, суспензия оральная, 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 карбамазепина и периодически во время ее проведения следует проводить анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

### *Функция почек.*

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

карбамазепином.

#### *Функция печени.*

Оценку функции печени следует провести до начала терапии карбамазепином и периодически во время терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. Прием карбамазепина следует немедленно прекратить в случае обострения хронических нарушений функции печени или при возникновении острого заболевания печени.

Некоторые лабораторные показатели функционального состояния печени у пациентов, принимающих карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности гаммаглутамилтрансферазы (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 побочные реакции со стороны печени при применении карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения симптомов нарушения функции печени или острого активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечения Мезакар®, суспензия оральная, приостановить до получения результатов обследования.

#### *Суицидальные мысли и поведение.*

Сообщалось о риске возникновения суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получавших противоэпилептические препараты. Механизм данного риска неизвестен, а доступные данные не исключают его в терапии карбамазепином. Поэтому пациентов необходимо проверить на наличие суицидальных мыслей и поведения и, если нужно, назначить соответствующее лечение. Пациентам и лицам, ухаживающим за пациентами, следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидальных мыслей и поведения.

#### *Серьезные дерматологические реакции.*

Серьезные дерматологические реакции, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН или синдром Лайелла), 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. При развитии симптомов, свидетельствующих о

тяжелых дерматологические реакции (например ССД, синдром Лайелла / ТЭН), прием препарата Мезакар®, суспензия оральная, 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.*

Есть данные о выраженной корреляции между кожными реакциями ССД / ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллеля (HLA) -B \* 1502. Большая частота сообщений о развитии ССД характерна для некоторых стран Азии (таких как Тайвань, Малайзия и Филиппины), где среди населения превалирует аллель (HLA) -B \* 1502. Количество носителей этого аллеля среди населения Азии составляет более 15% на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии, примерно 10% - в Тайване, почти 4% - в Северном Китае, примерно от 2% до 4% - в Южной Азии (включая Индию ) и менее 1% - в Японии и Корее. Распространение аллеля (HLA) -B \* 1502 незначительно среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения.

У пациентов, которые рассматриваются как генетически принадлежат к группам риска, перед началом лечения Мезакар®, суспензия оральная, 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®, суспензия оральная, начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, прошедшие обследование и получили отрицательный результат по (HLA) -B \* 1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции еще возможны.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, во всех лиц южно-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) - В \* 1502. Обычно не рекомендуется проводить скрининг больных, которые уже получают Мезакар®, поскольку риск возникновения ССД / ТЭН значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллеля (HLA) -В \* 1502.

У пациентов европеоидной расы связь между геном (HLA) -В \* 1502 и возникновением ССД отсутствует.

*Связь с (HLA) -А \* 3101.*

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

*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.

*Другие дерматологические реакции.*

Возможно развитие быстротекущих 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, так и после снижения дозы. Вместе с тем, поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть очень сложно отличить от умеренных быстротекущих реакций, пациенту следует находиться под наблюдением, 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 средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

Наличие у пациента аллеля HLA-B \* 1502 не является фактором риска возникновения у него менее серьезных побочных реакций со стороны кожи на карбамазепин, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

#### *Гиперчувствительность.*

Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая медикаментозный сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), реактивации HHV6, связанную с DRESS-синдромом, отсроченные множественные реакции гиперчувствительности медленного типа с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфома, артралгией, лейкопения, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушения и исчезновения внутрипеченочных желчных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможное влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка).

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).

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

Пациентов с реакциями гиперчувствительности на карбамазепин нужно проинформировать о том, что примерно 25-30% таких пациентов также могут иметь реакции гиперчувствительности на окскарбамазепин. При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

#### *Припадки.*

Мезакар®, суспензию оральную, 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®, суспензия оральная, следует немедленно прекратить. Повышение частоты приступов возможно при переходе от пероральных форм препарата до суппозиторий.

#### *Снижение дозы и отмена препарата.*

Внезапная отмена препарата Мезакар®, суспензия оральная, может спровоцировать приступы, поэтому прекращение затосування карбамазепина должно быть постепенным. При необходимости внезапной отмены терапии препаратом пациентам с эпилепсией переход на новый противоэпилептическое препарат следует осуществлять на фоне терапии соответствующим лекарственным препаратом (таким как диазепам, ректально или фенитоин внутривенно).

#### *Эндокринные эффекты.*

Сообщалось о прорывные кровотечения у женщин, принимающих карбамазепин и гормональные контрацептивы. Через индукцию ферментов печени карбамазепин снижает эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщинам репродуктивного возраста, принимающих Мезакар®, суспензия оральная следует использовать альтернативные методы контрацепции.

Пациентки, которые принимают Мезакар®, суспензия оральная, 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 комплайенса пациента, в период беременности, при лечении детей; при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности, в случае применения более одного препарата.

#### *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 определить уровень натрия в крови, далее - каждые 2 недели, затем - с интервалом в 1 месяц в течение первых 3 месяцев лечения или согласно клинической необходимости. Это касается, в

первую очередь, пациентов пожилого возраста. Если наблюдается гипонатриемия по клиническим показаниям, следует ограничить 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 гипотиреозидизме. Следует проводить мониторинг функции щитовидной железы для корректировки дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы.

#### *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 у пациентов пожилого возраста - спутанности сознания или возбуждения.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста.*

Учитывая медикаментозные взаимодействия и различную фармакокинетику противосудорожных препаратов, пациентам пожилого возраста дозы препарата Мезакар®, суспензия оральная, следует подбирать с осторожностью.

#### *Вспомогательные вещества.*

Препарат содержит азокраситель желтый закат FCF, который может вызывать аллергические реакции. Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат, поскольку препарат содержит сорбита раствор и сахарозу.

### **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**

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 противоэпилептических средств, повышает частоту данных нарушений, однако убедительные доказательства в рамках контролируемых исследований монотерапии карбамазепином отсутствуют. Вместе с тем сообщалось об ассоциированных с применением препарата Карбамазепин 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.

### **Способ применения и дозы**

Препарат можно принимать во время или после еды, или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

*Мезакар®*, суспензию оральную, применять перорально. Перед применением взболтать.

Обычно доза делится на 2-3 приема.

Поскольку максимальный уровень концентрации карбамазепина во время приема препарата в виде суспензии выше по сравнению с аналогичным дозой препарата в таблетированной форме, рекомендуется начинать прием суспензии с низких доз и постепенно их увеличивать (во избежание побочных реакций со стороны ЦНС, таких как головокружение и сонливость).

При замене таблетированной формы препарата на суспензию следует применять ту же дозу, но ее нужно разделить на меньшие разовые дозы и соответственно увеличить количество приемов.

Для лиц определенных этнических групп (китайцы, тайцы) перед началом лечения желательно проводить скрининг HLA-B \* 1502, поскольку наличие данного аллеля является прогностическим маркером возможного риска возникновения синдрома Стивенса-Джонсона тяжелой степени, связанного с

карбамазепином.

### *Эпилепсия.*

Доза карбамазепина должна быть подобрана индивидуально для каждого пациента с целью достижения адекватного контроля над судорожными припадками. Определение концентрации карбамазепина в плазме крови может помочь по выбору оптимальной дозы. При лечении эпилепсии дозирования карбамазепина обычно требует достижения общей концентрации карбамазепина в плазме крови от 4 до 12 мкг / мл (от 17 до 50 мкмоль / л).

### *Взрослые.*

Для всех лекарственных форм карбамазепина рекомендуется схема постепенного увеличения дозы, которая должна быть скорректирована с учетом потребностей каждого конкретного пациента.

Для взрослых начальная доза составляет 100-200 мг 1-2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышать до достижения оптимального эффекта; обычно он достигается при дозе 800-1200 мг в сутки, разделенной на 2 или более приемов. Некоторым больным может потребоваться увеличение дозы препарата до 1600-2000 мг / сут.

### *Пациенты пожилого возраста*

В связи с усилением взаимодействия с другими лекарственными средствами пациентам пожилого возраста дозы карбамазепина необходимо подбирать с осторожностью.

### *Дети.*

Для всех лекарственных форм карбамазепина рекомендуется схема постепенного увеличения дозы, которая должна быть скорректирована с учетом потребностей каждого конкретного пациента.

Обычно суточная доза составляет 10-20 мг / кг массы тела, которую следует распределять на несколько приемов.

Для всех возрастов рекомендуются следующие суточные дозы (таблица 1).

Таблица 1.

<i>Суточная доза, мл</i>
--------------------------

До 1 года	100-200 мг	5-10 мл
От 1 до 5 лет	200-400 мг	10-20 мл
От 5 до 10 лет	400-600 мг	20-30 мл
От 10 до 15 лет	600-1000 мг	30-50 мл
Старше 15 лет	800-1200 мг	40-60 мл

Для всех возрастов рекомендуются следующие максимальные суточные дозы (таблица 2).

Таблица 2.

<i>Возраст</i>	<i>Максимальная суточная доза</i>
До 6 лет	35 мг/кг/сутки
От 6 до 15 лет	1000 мг/сутки
От 15 лет	1200 мг/сутки

По возможности противоэпилептические средства необходимо назначать отдельно (в виде монотерапии), но при использовании в составе политерапии рекомендуется такой же режим растущего дозирования. При назначении суспензии оральной Мезакар® дополнительно к текущей противоэпилептической терапии дозу препарата постепенно следует повышать, не меняя дозы текущего (их) применяемого (ых) противоэпилептического (ых) препарата (ов) или, в случае необходимости, корректируя ее (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### *Невралгия тройчатого нерва.*

Начальная доза карбамазепина составляет 200-400 мг в сутки. Ее следует медленно повышать до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы 600-800 мг в сутки, разделенной на 3-4 приема). В некоторых случаях может потребоваться применение дозы 1600 мг в сутки. После того как боль уменьшится, дозу следует постепенно уменьшать до самого низкого возможного поддерживающего уровня. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 1200 мг. Когда боль исчезнет, следует попробовать постепенно прекратить терапию карбамазепином, пока не произойдет следующий приступ.

### *Пациенты пожилого возраста*

В связи с усилением взаимодействия с другими лекарственными средствами пациентам пожилого возраста дозы карбамазепина необходимо подбирать с осторожностью.

Рекомендованная начальная доза для пациентов пожилого возраста составляет 200 мг в сутки, в 2 приема. Ее следует медленно повышать до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы 600-800 мг в сутки, разделенной на 3-4 приема). После того как боль уменьшится, дозу следует постепенно уменьшать до самого низкого возможного поддерживающего уровня. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 1200 мг. Когда боль исчезнет, следует попробовать постепенно прекратить терапию карбамазепином, пока не произойдет следующий приступ.

Профилактика маниакально-депрессивных психозов у пациентов, не имеющих терапевтического ответа на лечение литием.

Начальная доза составляет 400 мг в сутки, разделенная на несколько разовых доз. Ее следует медленно повышать до такой, что позволяет контролировать симптомы заболевания, или до достижения суточной дозы 1600 мг, разделенной на несколько приемов. Обычно суточная доза составляет 400-600 мг, разделенная на несколько приемов.

### Особые группы пациентов

#### *Нарушение функции почек / печени*

Нет данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушением функции почек или печени.

### **Дети**

Суспензию оральную Мезакар® можно принимать детям от рождения.

## **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-гидроксиколекальциферола 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, 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 узловатая 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 остеопении или остеопорозу), переломы.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (альбинурия, 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.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

После вскрытия флакона препарат хранить не более 4 недель.

### **Упаковка**

По 100 мл суспензии во флаконе, по одному флакону с мерным стаканчиком в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «КУСУМ ФАРМ».

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

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

### **Источник инструкции**

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