

## **Состав**

*действующее вещество:* carbamazepine;

1 таблетка содержит карбамазепина 200 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или белого с кремовато-розовым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Карбамазепин.

Код АТХ N03A F01.

## **Фармакодинамика**

Как противосудорожное средство карбамазепин эффективен при фокальных (парциальных) судорожных приступах (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических судорожных приступах, а также комбинации указанных типов приступов.

Механизм действия карбамазепина выяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны перевозбужденных нервных волокон, предупреждает возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Вполне возможно, что главным механизмом действия лекарственного средства является предотвращение повторного образования натрийзависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах путем блокады натриевых каналов, которая зависит от длительности применения и вольтажа.

Снижение высвобождения глутамата и стабилизация мембран нейронов может объяснить противосудорожное действие лекарственного средства;

антиманиакальный эффект карбамазепина может быть обусловлен угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

В клинических исследованиях при применении карбамазепина в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) было отмечено психотропное действие лекарственного средства, 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 других исследованиях было отмечено положительное влияние лекарственного средства 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, карбамазепин применяют для облегчения нейрогенной боли при различных состояниях, в том числе при сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. При синдроме алкогольной абстиненции карбамазепин повышает порог судорожной готовности (который при данном состоянии снижен) и уменьшает выраженность таких клинических проявлений синдрома как возбудимость, тремор, нарушения походки. У больных несхарным диабетом центрального генеза лекарственное средство уменьшает диурез и чувство жажды.

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

## **Фармакокинетика**

*Всасывание.* После приема карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и несколько медленно. После однократного приема таблетки максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 12 часов. Клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм карбамазепина для применения внутрь не отмечается. После однократного приема 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 лекарственного средства в плазме крови достигаются в пределах 1–2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукция ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция другими лекарственными средствами, которые применяются одновременно), а также от состояния пациента, дозы лекарственного средства и длительности лечения. Наблюдаются существенные индивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) достигают почти 30 % по сравнению с концентрациями карбамазепина.

Биодоступность различных препаратов карбамазепина может отличаться, что может привести к снижению эффекта при применении лекарственного средства или риска появления эпилептических приступов на фоне приема лекарственного средства или появления чрезмерных побочных эффектов.

*Распределение.* При условии полной абсорбции карбамазепина объем распределения составляет от 0,8 до 1,9 л/кг. Карбамазепин проникает сквозь плацентарный барьер. Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70–80 %. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле несвязанного с белками активного вещества (20–30 %). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25–60 % от 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 примерно 30 % активного вещества определяется в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма. Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию разнообразных моногидроксилатных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

*Выведение.* После однократного приема лекарственного средства внутрь период полувыведения неизмененного карбамазепина составляет в среднем 36 часов, а после повторного приема – в среднем 16–24 часа (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени) в зависимости от продолжительности лечения. У пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные средства, индуцирующие ту же ферментную систему печени (например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9–10 часов. Средний период полувыведения метаболита 10,11-эпоксида из плазмы крови составляет приблизительно 6 часов после разового перорального приема лекарственного средства.

После однократного 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 ввиду быстрой элиминации карбамазепина для поддержания терапевтических концентраций лекарственного средства может потребоваться применение более высоких доз карбамазепина из расчета миллиграмм на килограмм массы тела по сравнению со взрослыми.

*Пациенты пожилого возраста.* Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению с молодыми людьми).

*Пациенты с нарушениями функции почек или печени.* Данных о фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени в настоящее время нет.

#### **Показания**

- Эпилепсия:
  - сложные или простые парциальные судорожные приступы (с потерей или без потери сознания) со вторичной генерализацией или без нее;
  - генерализованные тонико-клонические судорожные приступы;
  - смешанные формы судорожных приступов.
- Карбамазепин можно применять как монотерапию, так и в составе комбинированной терапии.
- Острые маниакальные состояния; поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах с целью профилактики обострений

или для ослабления клинических проявлений обострения.

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

## **Противопоказания**

Лекарственное средство не следует назначать:

- при установленной гиперчувствительности к карбамазепину или к подобным в химическом отношении лекарственным средствам (таким как трициклические антидепрессанты), или к любому другому компоненту лекарственного средства;
- при атриовентрикулярной блокаде;
- пациентам с угнетением костного мозга в анамнезе;
- пациентам с печеночной порфирией (например, с острой интермиттирующей порфирией, смешанной порфирией, поздней порфирией кожи) в анамнезе;
- в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

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

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

Человеческая микросомальная эпоксидгидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиолпроизводных карбамазепина-

10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксидгидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Лекарственные средства, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови.

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

*Анальгетики, противовоспалительные препараты:* декстропропоксифен, ибупрофен.

*Андрогены:* даназол.

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

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

*Противоэпилептические:* 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 лечения ВИЧ (например, ритонавир).

*Ингибиторы карбоангидразы:* ацетазоламид.

*Сердечно-сосудистые препараты:* дилтиазем, верапамил.

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

*Миорелаксанты:* оксибутинин, дантролен.

*Антиагрегантные препараты:* тиклопидин.

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

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

Поскольку повышенный уровень активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может привести к развитию побочных реакций (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), следует контролировать уровень карбамазепина в плазме и/или соответственным образом корегировать дозу при одновременном применении с такими препаратами: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Лекарственные средства, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови.

Может потребоваться коррекция дозы лекарственного средства при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

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

*Противоопухолевые препараты:* цисплатин или доксорубицин.

*Противотуберкулезные препараты:* рифампицин.

*Бронходилататоры или противоастматические препараты:* теофиллин, аминофиллин.

*Дерматологические препараты:* изотретиноин (изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида; необходимо контролировать концентрацию карбамазепина в плазме крови).

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

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства в отношении противосудорожного эффекта карбамазепина. Соответственно дозу лекарственного средства необходимо откорректировать.

Влияние карбамазепина на уровень в плазме крови одновременно назначенных лекарственных средств.

Карбамазепин может снижать уровень некоторых лекарственных средств в плазме крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Возможна необходимость коррекции дозы следующих препаратов согласно клиническим требованиям.

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

*Антибиотики:* доксициклин, рифабутин.

*Антикоагулянты:* пероральные антикоагулянты (например, варфарин, фенпрокоумон, дикумарол и аценокумарол). Одновременное применение может привести к снижению концентрации пероральных антикоагулянтов, что влечет за собой риск тромбоза. Поэтому, если одновременное применение необходимо, рекомендуется более тщательный мониторинг признаков и симптомов тромбоза.

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

*Противорвотные:* аперпитант.

*Противосудорожные препараты:* клобазам, клоназепам, этосукцимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Сообщалось как о повышении уровня фенитоина в плазме крови вследствие действия карбамазепина, так и о его снижении, и о единичных случаях увеличения уровня мефенитоина в плазме крови. В исключительных случаях это может стать причиной состояния спутанности сознания и даже комы.

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

*Антигельминтные препараты:* празиквантел, альбендазол.



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

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

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

*Анксиолитики:* алпразолам, мидазолам.

*Бронходилататоры или противоастматические препараты:* теофиллин.

*Контрацептивные препараты:* гормональные контрацептивы. У пациенток, принимающих гормональные контрацептивы, может уменьшиться эффективность контрацепции и внезапно начаться межменструальное кровотечение (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:* 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 прогестероны (следует рассмотреть альтернативные методы контрацепции); бупренофин, гестринон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

Комбинации лекарственных средств, 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 терапевтических уровнях в плазме крови).

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

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например, панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз этих лекарственных средств, а пациентам потребоваться тщательный мониторинг вследствие возможности быстрого, чем ожидается, завершения нейромышечной блокады.

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

#### Противопоказанное взаимодействие

Поскольку карбамазепин структурно близок к трициклическим антидепрессантам, его не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО; перед началом применения лекарственного средства необходимо прекратить прием ингибитора МАО (как минимум за две недели или ранее, если это позволяют клинические обстоятельства).

Лечение совместно с вортиконазолом может быть неэффективно.

#### Влияние на серологические исследования

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

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

#### **Особенности применения**

Карбамазепин следует назначать только под медицинским наблюдением после оценки соотношения польза/риск и при условии пристального мониторинга пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие лекарственные средства в

анамнезе, или пациентов с прерванными курсами терапии карбамазепином.

Рекомендуется проведение общего анализа мочи и определение уровня азота мочевины в крови в начале лечения 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 скрытого психоза, а у пациентов пожилого возраста – о возможности тревожного возбуждения и активации спутанности сознания.

Лекарственное средство обычно неэффективно при абсансах (малых эпилептических приступах) и миоклонических приступах. Отдельные случаи свидетельствуют о том, что возможно усиление приступов у пациентов с атипичными абсансами.

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

Пациентов необходимо проинформировать о ранних признаках токсичности и симптомах возможных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических и печеночных реакций. Пациентов 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 во время терапии значительно снижается, необходимо наблюдать за состоянием пациента и контролировать показатели общего анализа крови. Терапию карбамазепином необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например лихорадкой или болью в горле. Применение лекарственного средства следует прекратить при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Периодически или часто отмечается временное или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов 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 проводить анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

*Серьезные дерматологические реакции.* Серьезные дерматологические реакции, которые включают токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), или синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении карбамазепина возникают крайне редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями нуждаются в 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 признаков и симптомов, свидетельствующих о серьезных дерматологических реакциях (например, ССД, синдром Лайелла/ТЭН), прием карбамазепина следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

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

#### *Связь с (HLA)-B\*1502*

Ретроспективные исследования у пациентов-китайцев этнической группы Хан продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллели (HLA)-B\*1502. Большая частота сообщений о развитии ССД (скорее редко, чем очень редко) характерна для некоторых стран Азии (например, Тайвань, Малайзия и Филиппины), где среди населения превалирует аллель (HLA)-B\*1502. Количество носителей этой аллели 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. Распространенность аллели (HLA)-B\*1502 является незначительной среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения.

У пациентов, которые рассматриваются как такие, которые генетически принадлежат к группам риска, перед началом применения лекарственного средства следует проводить тестирование на наличие аллели (HLA)-B\*1502. В

случае, если анализ пациента на наличие аллели (HLA)-B\*1502 дает положительный результат, лечение препаратом начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, которые прошли обследование и получили отрицательный результат относительно (HLA)-B\*1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции могут еще встречаться.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, у всех ли 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 лекарственных средств, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН, пациентам, которые имеют аллель (HLA)-B\*1502, если можно применять другую, альтернативную терапию. Обычно не проводят генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллели (HLA)-B\*1502 и в случаях, когда больные уже получают карбамазепин, поскольку риск возникновения ССД/ТЭН значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от наличия в генах пациента аллели (HLA)-B\*1502.

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

#### *Связь с HLA-A\*3101*

Лейкоцитарный антиген человека может быть фактором риска развития серьезных дерматологических реакций, таких как ССД, ТЭН, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), макулопапулезная сыпь. Если анализ обнаруживает наличие аллели HLA-A\*3101, то от применения лекарственного средства следует воздержаться.

#### *Ограничения генетического скрининга*

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

#### Другие дерматологические реакции

Возможно развитие преходящих и не угрожающих здоровью легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании, так и после снижения дозы. 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 лекарственного средства в случае, если с его продолжением реакция ухудшится.

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

Повышенная чувствительность. Карбамазепин может спровоцировать развитие реакций повышенной чувствительности, включая медикаментозную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), множественные реакции повышенной чувствительности замедленного типа с лихорадкой, высыпанием, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушение и исчезновение внутрижелчных протоков), которые могут проявляться в различных комбинациях. Также возможно влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстый кишечник).

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

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

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной повышенной чувствительности.

При появлении признаков и симптомов, указывающих на повышенную чувствительность, применение карбамазепина следует немедленно прекратить.

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

Повышение частоты приступов возможно во время перехода от пероральных форм лекарственного средства к суппозиториям.

*Функция печени.* На протяжении терапии лекарственным средством необходимо проводить оценку функции печени на начальном уровне и периодическую оценку этой функции в течение терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пациентов пожилого возраста. Пациентам при обострении нарушений функции печени или у пациентов с активной фазой заболевания печени необходимо немедленно прекратить прием лекарственного средства.

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

Тяжелые реакции со стороны печени вследствие применения карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения признаков и симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение приостановить до получения результатов обследования.

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

*Гипонатриемия.* Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующими нарушениями функции почек, которые связаны со сниженным уровнем натрия, или у пациентов с сопутствующим применением лекарственных средств, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), перед лечением следует измерить уровень натрия в крови. Далее следует измерять каждые 2 недели, затем – с интервалом в один месяц в течение первых трех месяцев лечения или в связи с клинической необходимостью. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. В данном случае следует ограничивать

употребление воды.

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

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

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

*Суицидальные мысли и поведение.* Было зарегистрировано несколько свидетельств о суицидальных мыслях и суицидальном поведении у пациентов, которые получали противоэпилептические лекарственные средства. Метаанализ данных, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических 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 при применении карбамазепина. Поэтому пациентов необходимо проверять на наличие суицидальных мыслей и поведения и, если нужно, назначить соответствующее лечение. Пациентам (и лицам, которые ухаживают за пациентами) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидальных мыслей и поведения.

*Эндокринные эффекты.* Вследствие индукции ферментов печени карбамазепин может стать причиной снижения терапевтического эффекта препаратов эстрогена и/или прогестерона. Это может привести к снижению эффективности контрацепции, рецидива симптомов или прорывных кровотечений или кровянистых выделений. Пациентки, принимающие карбамазепин и для которых гормональная контрацепция является необходимой, должны получать лекарственное средство, содержащее не менее 50 мкг эстрогена, или для таких пациенток следует рассмотреть возможность использования альтернативных негормональных методов контрацепции.

*Мониторинг уровня лекарственного средства 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 лекарственного средства не достоверная, мониторинг его уровня в плазме крови может быть целесообразным в следующих



случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплаенса пациента, в период беременности, при лечении детей и подростков, при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности и при применении более одного лекарственного средства.

*Снижение дозы и отмена лекарственного средства.* Внезапная отмена лекарственного средства может спровоцировать приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев. При необходимости немедленной отмены карбамазепина, пациентам с эпилепсией переход на новый противоэпилептический препарат следует осуществлять на фоне терапии соответствующим лекарственным средством (например, диазепам внутривенно, ректально или фентоин внутривенно).

### Важная информация о вспомогательных веществах

Это лекарственное средство содержит соединения натрия, поэтому следует соблюдать осторожность при применении его пациентам, которые придерживаются натрийконтролируемой диеты.

### **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 быть нарушена вследствие возникновения головокружения и сонливости, поэтому при управлении автомобилем или другими механизмами пациенту следует быть осторожным.

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

У животных пероральное применение карбамазепина приводило к развитию дефектов.

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

различных систем организма.

Следует иметь в виду следующие данные.

- Применение карбамазепина беременными женщинами, больными эпилепсией, требует особого внимания.
- Если женщина, которая получает карбамазепин, забеременела, планирует беременность или в период беременности появляется необходимость применения лекарственного средства, следует тщательно взвесить потенциальную пользу от применения лекарственного средства и возможный риск (особенно в I триместре беременности).
- Женщинам репродуктивного возраста по возможности карбамазепин следует назначать как монотерапию.
- Рекомендуются назначать минимальные эффективные дозы и осуществлять мониторинг уровня карбамазепина в плазме крови.
- Пациенток необходимо проинформировать о возможности повышения риска развития врожденных пороков развития и следует предоставлять им возможность антенатального скрининга.
- В период беременности не следует прерывать эффективную противоэпилептическую терапию, поскольку обострение заболевания будет угрожать здоровью как матери, так и ребенка.

*Наблюдение и профилактика.* Известно, что в период беременности возможно развитие недостаточности фолиевой кислоты. Противоэпилептические лекарственные средства 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, что связывают с приемом карбамазепина и других противосудорожных препаратов.

*Период кормления грудью.* Карбамазепин проникает в грудное молоко (25–60 % концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания с отдаленной вероятностью развития побочных эффектов у грудного ребенка следует тщательно взвесить. Матери, которые получают карбамазепин, могут кормить грудью при условии, что ребенок наблюдается по поводу развития возможных побочных реакций (например, чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций).

*Фертильность.* Очень редко сообщалось о случаях нарушения фертильности у мужчин и/или отклонения от нормы показателей сперматогенеза.

### **Способ применения и дозы**

Карбамазепин следует назначать перорально; суточную дозу лекарственного средства разделить на 2–3 приема. Лекарственное средство можно принимать независимо от употребления пищи, запивая небольшим количеством жидкости, например стаканом воды.

Перед началом лечения пациенты, которые потенциально являются носителями HLA-A\*3101 аллели по происхождению, в случае возможности, должны пройти обследование на наличие аллели, поскольку в этом случае применение карбамазепина может спровоцировать развитие тяжелых побочных реакций со стороны кожи.

### Эпилепсия

Лечение начинать с применения низкой суточной дозы с постепенным повышением дозы лекарственного средства, которую необходимо откорректировать с учетом потребностей каждого пациента.

Для подбора оптимальной дозы лекарственного средства может оказаться полезным определение уровня карбамазепина в плазме крови. Особенно в случае комбинированной терапии терапевтические дозы следует рассчитывать на основе определения уровня карбамазепина в плазме крови и эффективности.

*Взрослые:* рекомендуемая начальная доза лекарственного средства составляет по 100–200 мг 1–2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышать до достижения оптимального эффекта. Часто суточная доза составляет 800–1200 мг. Некоторым пациентам может быть необходима доза лекарственного средства, что достигает 1600 мг и даже 2000 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста: пациентам пожилого возраста из-за возможного лекарственного взаимодействия дозу лекарственного средства следует подбирать взвешено.

*Дети:* лечение можно начинать с применения 100 мг в сутки; дозу повышать постепенно – каждую неделю на 100 мг.

Обычная доза лекарственного средства составляет 10–20 мг/кг массы тела в сутки (в 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 с 15 лет – дозировка как у взрослых.

Если возможно, карбамазепин следует назначать как монотерапию, но в случае применения с другими лекарственными средствами также рекомендуется режим постепенного повышения дозы препарата.

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

Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия при биполярных аффективных расстройствах

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

*Синдром алкогольной абстиненции*

Средняя доза – по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить (до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинать комбинацией лекарственного средства с седативно-снотворными препаратами (например, с клометиазолом, хлордиазепоксидом), следуя вышеприведенным указаниям по дозировке. После завершения острой фазы применение лекарственного средства можно продолжать как монотерапию.

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

Начальная доза лекарственного средства составляет 200–400 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки для пациентов пожилого возраста). Ее следует медленно повышать до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3–4 раза в сутки). Для большинства пациентов доза лекарственного средства 200 мг 3–4 раза в сутки является достаточной для поддержания безболезненного состояния. В некоторых случаях может быть необходима суточная доза 1600 мг. После исчезновения болевых ощущений дозу постепенно снижать до минимальной поддерживающей.

## **Дети**

Детям, учитывая более быструю элиминацию карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз лекарственного средства (из расчета на килограмм массы тела) по сравнению со взрослыми. Таблетки Карбамазепин-Дарница можно принимать детям с 5 лет.

## **Передозировка**

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

*ЦНС:* угнетение функций ЦНС; дезориентация, угнетенный уровень 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, нарушение 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.

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

*Мочевыделительная система:* задержка мочи, олигурия или анурия, задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным

по действию к антидиуретическому гормону.

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

*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 внутривенное введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение следует подбирать индивидуально; при развитии судорог – введение бензодиазепинов (например, диазепам) или других противосудорожных средств, например фенобарбитала (с осторожностью из-за повышенного риска развития угнетения дыхания) или паральдегида; при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) – ограничение введения жидкости, медленная осторожная 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 усиления симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после его начала, что обусловлено замедленным всасыванием лекарственного средства.

### **Побочные реакции**

В начале лечения карбамазепином или при применении очень большой начальной дозы лекарственного средства или при лечении пациентов пожилого возраста часто 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 лекарственного средства. Развитие нежелательных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки лекарственного средства или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня активного вещества в плазме крови и распределить суточную дозу лекарственного средства на более мелкие (например, на 3–4) отдельные дозы.

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

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

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* очень редко – расстройства слуха, например звон в ушах, повышение или снижение слуховой чувствительности, нарушение восприятия высоты звука.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень редко – реакции повышенной чувствительности со стороны легких, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – тошнота, рвота; часто – сухость во рту; нечасто – диарея или запор; редко – абдоминальная боль; очень редко – глоссит, стоматит, панкреатит.

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

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

*Со стороны эндокринной системы:* часто – отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, подобного действию антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к гипергидратации, сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и неврологическими расстройствами; очень редко – 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; в отдельных случаях – повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды.

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

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

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

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

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – лейкопения; часто – тромбоцитопения, эозинофилия; редко – лейкоцитоз, лимфаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко – агранулоцитоз, апластическая анемия,



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

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

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

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* редко – мышечная слабость, очень редко – артралгия, мышечная боль, спазмы мышц, нарушения костного метаболизма (снижение уровня кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови, что может привести к остеомалации или остеопорозу).

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

*Общие нарушения:* очень часто – общая слабость.

*Лабораторные показатели:* очень часто – повышение уровня ГГТ (вызванное индукцией печеночных ферментов), которое обычно не имеет клинической значимости; часто – увеличение уровня щелочной фосфатазы в крови; нечасто – увеличение уровня трансаминаз; очень редко – увеличение внутриглазного давления, увеличение уровня холестерина в крови, увеличение уровня липопротеинов высокой плотности, увеличение уровня триглицеридов в крови,

изменение показателей функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (FT4, T4, T3) и повышение уровня тиреостимулирующего гормона, что, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями; увеличение уровня пролактина в крови, гипогаммаглобулинемия.

Побочные реакции на основе спонтанных сообщений (частота неизвестна)

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

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

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

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* колит.

*Со стороны иммунной системы:* медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

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

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* переломы.

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

*Сообщения о подозреваемых побочных реакциях*

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

**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 контурной ячейковой упаковке, по 2 контурных ячейковых упаковок в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

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

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

### **Источник инструкции**

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