

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ МЕЗАКАР® SR

Торговое название препарата: Мезакар® SR

Действующее вещество (МНН): карбамазепин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия

Состав:

Каждая таблетка пролонгированного действия содержит:

активное вещество: карбамазепин 400 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза PH102, натрия лаурилсульфат, гипромелоза, повидон (PVP K-30), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат и изопропиловый спирт.

Описание: белые или почти белые круглые таблетки с тиснением «C400» на одной стороне и крестообразной риской на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противозепилептические, нейротропные и психотропные средства. Производные дибензазепина.

Код АТХ: N03AF01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

В качестве противозепилептического средства, эффективен при: парциальных приступах (простых и сложных) с вторичной генерализацией и без нее; генерализованных тонико-клонических судорогах, а также при комбинации этих типов припадков.

Механизм действия карбамазепина выяснен только частично. Карбамазепин стабилизирует гипервозбужденные нервные мембраны, ингибирует повторные нейрональные разряды и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Вероятным основным механизмом действия может быть предотвращение повторного возникновения натриево-зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах, путем блокады натриевых каналов, зависящей от частоты использования и напряжения.

Противосудорожное действие карбамазепина может быть обусловлено снижением высвобождения глутамата и стабилизация нейронных мембран, а антиманиакальное действие препарата может быть обусловлено подавлением метаболизма дофамина и норадреналина.

Фармакокинетика

Всасывание

Карбамазепин почти полностью абсорбируется, но скорость абсорбции из таблеток медленная и может варьировать в зависимости от технологии производства препаратов и состояниями пациентов. Пиковые концентрации активного вещества в плазме достигаются в течение 24 часов после приема разовой дозы таблеток карбамазепина.

Состав с замедленным высвобождением показывает примерно на 15% более низкую биодоступность, чем стандартные препараты, в основном, из-за значительного снижения пиковых уровней в плазме, вызванных замедленным высвобождением той же дозы карбамазепина. Концентрации в плазме колеблются меньше, но происходит аутоиндукция ферментов печени карбамазепином, как и со стандартными препаратами карбамазепина.

Биодоступность карбамазепина в различных пероральных составах составляет 85–100%.

Прием пищи не оказывает существенного влияния на скорость и степень абсорбции, независимо от лекарственной формы карбамазепина.

Устойчивые концентрации карбамазепина в плазме достигаются в течение примерно 1-2 недель, в индивидуальной зависимости от аутоиндукции карбамазепином и гетероиндукции другими фермент-индуцирующими препаратами, а также от состояния пациента до лечения, дозировки и продолжительности лечения.

Различные препараты карбамазепина могут различаться по биодоступности; во избежание снижения эффекта или риска прорывных эпилептических припадков или чрезмерных побочных эффектов, целесообразно не менять лекарственную форму.

Распределение

Карбамазепин связывается с белками плазмы крови в пределах 70–80%. Концентрация неизмененного вещества в спинномозговой жидкости и слюне — это количество препарата, не связанное с белками плазмы (20–30%). Концентрация в грудном молоке составляет 25–60% от количества препарата в плазме.

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Учитывая полное поглощение карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет от 0,8 до 1,9 л/кг.

Метаболизм

Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, с образованием метаболитов - производное 10, 11-трансдиола и его глюкуронид.

Цитохром P₄₅₀ 3A4 - основной изофермент, ответственный за образование

10, 11-эпоксида карбамазепина из карбамазепина. Человеческая микросомальная эпоксидгидролаза - фермент, ответственный за образование производного

10, 11 трансдиола из 10, 11-эпоксида карбамазепина. 9-гидрокси-метил-10-карбамоил акридан представляет собой «малый» метаболит, образующийся этим путем. После приема однократной пероральной дозы карбамазепина около 30% вещества появляется в моче в виде конечного продукта эпоксидного пути.

Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию различных моногидроксилированных соединений, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии UGT2B7 – уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферазы.

Выведение

Период полувыведения неизмененного карбамазепина в среднем составляет около

36 часов после однократной дозы внутрь, тогда как после повторного применения, период, в среднем, составляет только 16–24 часа (аутоиндукция печеночной монооксигеназной системы) в зависимости от продолжительности лечения. У пациентов, получавших совместное лечение другими фермент-индуцирующими лекарственными средствами (например, фенитоин, фенobarбитал) периоды полувыведения составляли в среднем 9-10 часов.

Средний период полувыведения метаболита 10, 11-эпоксида в плазме составляет около 6 часов после однократных пероральных доз самого эпоксида.

После применения одной пероральной дозы 400 мг карбамазепина, 72% выделяется с мочой и 28% с калом. В моче примерно 2% дозы восстанавливается как неизмененный препарат и около 1% в качестве фармакологически активного метаболита 10, 11-эпоксида.

Характеристики у пациентов

Устойчивые концентрации карбамазепина в плазме, рассматриваемые как «терапевтический диапазон», значительно различаются между собой: сообщалось, что для большинства пациентов диапазон от 4 до 12 мкг/мл соответствует 17-50 мкмоль/л. Концентрации 10, 11-эпоксида карбамазепина (фармакологически активный метаболит): около 30% уровней карбамазепина.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Учитывая усиленное выведение карбамазепина, детям может потребоваться более высокая доза карбамазепина (в мг/кг), чем взрослым для поддержания терапевтических концентраций.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Нет никаких указаний на изменение фармакокинетики карбамазепина у пожилых пациентов по сравнению с молодыми людьми.

Пациенты с нарушением функции печени или почек

Данных о фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушенной функцией печени или почек нет.

Показания к применению

1. Эпилепсия - генерализованные тонико-клонические и парциальные припадки. Мезакар® SR пролонгированного действия показан пациентам с недавно диагностированной эпилепсией, а также пациентам, которые являются неконтролируемыми или не переносят текущую противосудорожную терапию.

Примечание. Карбамазепин обычно не эффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических припадках. Более того, неофициальные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с атипичными абсансами может возникать обострение приступов.

2. Приступообразная боль при невралгии тройничного нерва.

3. Для профилактики маниакально-депрессивных психозов у больных, не отвечающих на терапию литием.

Способ применения и дозы

Мезакар® SR принимают внутрь, как правило, в той же общей суточной дозе, что и обычные лекарственные формы Мезакар®, но делят на 2 равные разовые дозы. У некоторых пациентов при переходе с других пероральных лекарственных форм препарата Мезакар® на Мезакар® SR может потребоваться увеличить суммарную суточную дозу, особенно когда она используется в политерапии. При монотерапии препаратом Мезакар® SR рекомендуется 200–400 мг один или два раза в сутки. За этим может последовать медленное увеличение дозы до достижения наилучшего воздействия, часто 800–1200 мг в сутки. В некоторых случаях может потребоваться 1600 мг или даже 2000 мг в сутки.

Таблетки Мезакар® SR (целая или разделенная на половинки таблетка, как предписано) не следует разжевывать, а следует проглатывать с небольшим количеством жидкости до, во время, или между приемами пищи. Разделенная на половинки таблетка обеспечивает гибкость дозирования.

Прежде чем принимать решение о начале лечения, пациенты китайского и тайского происхождения должны, по возможности, пройти скрининг на аллель HLA-B * 1502, поскольку этот аллельный ген может свидетельствовать о риске тяжелой формы синдрома Стивенса-Джонсона, связанного с приемом карбамазепина (см. информацию о генетических тестах и кожных реакциях в разделе «Особые указания»).

Эпилепсия

Доза карбамазепина должна быть скорректирована с учетом потребностей отдельного пациента для достижения адекватного контроля над приступами. Определение уровней в плазме может помочь в определении оптимальной дозировки. При лечении эпилепсии доза карбамазепина обычно требует общей плазменной концентрации примерно от 4 до 12 мкг/мл (от 17 до 50 мкмоль/л) (см. раздел «Особые указания»).

Взрослые

Рекомендуется, чтобы для всех лекарственных форм Мезакар® применялась схема дозирования с постепенным увеличением дозы с корректировкой, исходя из потребностей отдельного пациента.

Дети и подростки

Для всех лекарственных форм Мезакар® рекомендуется применять постепенно увеличивающуюся схему дозировки с корректировкой в соответствии с потребностями отдельного пациента.

Обычная доза 10–20 мг/кг веса тела в день в дозах, разделенных на несколько частей.

Возраст	до 6 лет	:	Мезакар® SR таблетки не рекомендуются
	6–10 лет	:	400–600 мг в день
	10–15 лет	:	600–1000 мг
	>15 лет	:	800 до 1200 мг в день (так же, как и для взрослых).

Максимальная рекомендуемая доза:

До 6 лет: 35 мг/кг/день

6–15 лет: 1000 мг/день

>15 лет: 1200 мг/день.

По возможности Мезакар® SR следует использовать в качестве монотерапии, но при одновременном использовании нескольких препаратов, рекомендуется использовать такую же постепенно возрастающую схему дозировки.

При добавлении препарата Мезакар® SR к существующей противоэпилептической терапии, следует делать это постепенно, поддерживая или, при необходимости, подбирая дозу другого противоэпилептического средства (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Невралгия тройничного нерва

Взрослые

Первоначальную дозу 200–400 мг ежедневно повышают медленно, до исчезновения боли (обычно по 200 мг 3–4 раза в день). У большинства пациентов доза 200 мг 3 или 4 раза в день является достаточной для поддержания отсутствия боли. В некоторых случаях могут потребоваться дозы 1600 мг Мезакар® SR. Однако, как только боль находится в состоянии ремиссии, дозировка должна постепенно уменьшаться до минимально возможного поддерживающего уровня. Максимальная рекомендуемая доза составляет 1200 мг/сут. При достижении облегчения боли необходимо попытаться постепенно прекратить терапию, до наступления следующего приступа.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

В связи с лекарственными взаимодействиями и различной фармакокинетикой противоэпилептических препаратов дозу Мезакар® SR следует подбирать с осторожностью у пациентов пожилого возраста.

У пожилых пациентов, рекомендуемая начальная доза составляет 200 мг один раз в день. Начальная доза 200 мг один раз в день должна медленно ежедневно увеличиваться до исчезновения боли (обычно при 200 мг от 3 до 4 раз в день). Затем дозировку необходимо ежедневно уменьшать до минимально возможного поддерживающего уровня. Максимально рекомендуемая доза составляет 1200 мг/день. После достижения обезболивания следует попытаться постепенно прекратить терапию до наступления следующего приступа.

Для профилактики маниакально-депрессивного психоза у пациентов, не реагирующих на литиевую терапию

Начальную суточную дозу 400 мг, разделенную на равные части, постепенно увеличивают до тех пор, пока симптомы не будут контролироваться или не будет достигнуто, в общей сложности, 1600 мг в виде разделенных доз. Обычный диапазон суточной дозы составляет 400–600 мг ежедневно, в виде разделенных доз.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени и почек

Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушенной функцией печени или почек нет.

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности

В начале лечения препаратом Мезакар® SR, или, если стартовая доза слишком высока, или при лечении пожилых пациентов, часто или очень часто могут возникать определенные побочные реакции, например, побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение,

головная боль, атаксия, сонливость, усталость, диплопия); со стороны ЖКТ (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции.

Дозозависимые побочные реакции, связанные с дозой, обычно угасают в течение нескольких дней, либо спонтанно, либо после временного снижения дозы. Возникновение побочных реакций ЦНС может быть проявлением относительной передозировки или значительных колебаний уровня препарата в плазме. В таких случаях рекомендуется контролировать уровни препарата в плазме и делить суточную дозу на меньшие (то есть 3-4) равные дозы.

Таблица данных о побочных действиях препарата, полученных во время клинических исследований и из спонтанных сообщений

Побочные реакции лекарственных средств, выявленных в ходе клинических исследований, приведены по классам систем органов согласно Медицинскому словарю для регуляторной деятельности MedDRA. В пределах каждого класса систем органов побочные реакции оцениваются по частоте: первыми указаны наиболее частые реакции. В рамках каждой частотной группы побочные лекарственные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Принята следующая классификация по частоте (CIOMS III): очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $1/10\ 000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто:	лейкопения.
Часто:	тромбоцитопения, эозинофилия.
Редко:	лейкоцитоз, лимфаденопатия.
Очень редко:	агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, аплазия чистых красных кровяных телец, анемия, мегалобластическая анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.
Неизвестно:	подавление деятельности костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко:	замедленные полиорганные реакции гиперчувствительности к препарату, сопровождающиеся лихорадкой, кожной сыпью, воспалением сосудов, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, изменением показателей функциональных показателей печени и синдромом исчезновения жёлчных путей (разрушение и исчезновение внутрипеченочных жёлчных протоков), встречаемые в разных комбинациях. В процесс могут вовлекаться другие органы (например, печень, лёгкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка).
Очень редко:	анафилактическая реакция, отек, ангионевротический отёк, гипогаммаглобулинемия.
Неизвестно **:	лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Инфекции инвазии

Неизвестно **:	реактивация вируса герпеса человека 6-го типа.
----------------	--

Эндокринные нарушения	
<i>Часто:</i>	отёк, задержка жидкости, увеличение веса, гипонатриемия и уменьшение осмолярности крови из-за антидиуретического гормона (АДГ подобный эффект), приводящего в редких случаях к водной интоксикации сопровождающейся вялостью, рвотой, головной болью, спутанным сознанием, неврологическими нарушениями.
<i>Очень редко:</i>	галакторея, гинекомастия.
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Редко:</i>	фолиевая недостаточность, пониженный аппетит.
<i>Очень редко:</i>	острая порфирия (острая интермиттирующая и смешанная порфирия), неострая порфирия (кожно-печёночная порфирия).
<i>Неизвестно:</i>	гипераммониемия.
Психические расстройства	
<i>Редко:</i>	галлюцинации (зрительные и слуховые), депрессия, агрессивность, ажитация, беспокойство, спутанность сознания.
<i>Очень редко:</i>	активация психоза.
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Очень часто:</i>	атаксия, головокружение, сонливость.
<i>Часто:</i>	диплопия, головная боль.
<i>Нечасто:</i>	ненормальные непроизвольные движения (например, тремор, астериксис, дистония, тик), нистагм.
<i>Редко:</i>	дискинезия, нарушение движения глаз, нарушения речи (например, расстройство артикуляции или невнятная речь), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезия и парез.
<i>Очень редко:</i>	злокачественный нейрорептический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия.
<i>Неизвестно **:</i>	седативный эффект, нарушение памяти.
Нарушения со стороны органа зрения	
<i>Часто:</i>	нарушение аккомодации (например, размытое зрение), помутнение хрусталика.
<i>Очень редко:</i>	конъюнктивит.
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
<i>Очень редко:</i>	Нарушение слуха, например, тиннитус, гиперacusия, гипоacusия, изменение восприятия высоты тона.
Нарушения со стороны сердца	
<i>Редко:</i>	нарушение сердечной проводимости.

<i>Очень редко:</i>	аритмия, атриовентрикулярная блокада, сопровождающаяся синкопе, брадикардия, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
<i>Редко:</i>	гипертензия или гипотензия.
<i>Очень редко:</i>	циркуляторный коллапс, эмболия (например, эмболия лёгких), тромбофлебит.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
<i>Очень редко:</i>	легочная гиперчувствительность, сопровождающаяся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
<i>Очень часто:</i>	тошнота и рвота.
<i>Часто:</i>	сухость во рту.
<i>Нечасто:</i>	диарея, запор.
<i>Редко:</i>	боль в животе.
<i>Очень редко:</i>	панкреатит, глоссит, стоматит.
<i>Неизвестно **:</i>	колит.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
<i>Редко:</i>	холестатическая, паренхиматозная (гепатоцеллюлярная) или смешанная форма гепатита, синдром исчезновения жёлчных путей, желтуха.
<i>Очень редко:</i>	печёночная недостаточность, гранулематозное поражение печени.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
<i>Очень часто:</i>	крапивница, которая может являться тяжёлым аллергическим дерматитом.
<i>Нечасто:</i>	экссфолиативный дерматит.
<i>Редко:</i>	системная красная волчанка, зуд.
<i>Очень редко:</i>	синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз, реакция фоточувствительности, мультиформная эритема, узловатая эритема, нарушение пигментации, пурпура, акне, гипергидроз, алопеция, гирсутизм.
<i>Неизвестно **:</i>	острый генерализованный экзентематозный пустулез **, лихеноидный кератоз, онихомадезис.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
<i>Редко:</i>	мышечная слабость.
<i>Очень редко:</i>	Нарушения метаболизма костной ткани (снижение кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме

	крови), что приводит к остеомалации/остеопорозу, артралгии, мышечной боли, мышечным спазмам.
Неизвестно **:.	переломы костей.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Очень редко:	Тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия и повышение уровня мочевины крови / азотемия), задержка мочи, частое мочеиспускание.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Очень редко:	Половая дисфункция / эректильная дисфункция, нарушенный сперматогенез (со сниженным количеством сперматозоидов и/или их подвижности).
Общие расстройства и реакции в месте введения	
Очень часто:	утомляемость.
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто:	увеличение гамма-глутамилтранспептидазы (в связи с индукцией ферментов печени), что часто не является клинически значимым.
Часто:	увеличения уровня щелочной фосфатазы крови.
Нечасто:	повышение уровня трансаминаз.
Очень редко:	повышенное внутриглазное давление, повышение уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов в крови. Нарушение функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (свободного тироксина, тироксина, трийодтиронина) и повышение уровня тиреотропного гормона, что обычно не имеет клинических проявлений, повышение уровня пролактина в крови.
Неизвестно **:.	снижение плотности кости.
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Неизвестно **:.	Падение (связанное с атаксией, вызванной лечением карбамазепином, головокружением, сонливостью, гипотензией, спутанностью сознания, седативным эффектом) (см. раздел «Особые указания»).

* В некоторых азиатских странах проявляется редко (см. раздел «Особые указания»).

**** Дополнительные побочные реакции из спонтанных сообщений (частота не известна)**

Сообщалось о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов с длительной терапией карбамазепином. Механизм, с помощью которого карбамазепин влияет на метаболизм костей, не выявлен.

Появляется все больше доказательств относительно связи между генетическими маркерами и возникновением кожных побочных реакций, таких как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными

проявлениями, острый генерализованный экзентематозный пустулез и макулопапулезная сыпь. Сообщалось, что эти реакции связаны с использованием карбамазепина и наличием аллеля HLA-A * 3101 у японских и европейских пациентов. Было выявлено, что существует устойчивая связь между маркером HLA-B * 1502, и синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом среди лиц китайского, тайского и некоторых других групп азиатского происхождения (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Противопоказания

Известная гиперчувствительность к карбамазепину или к сходным по химической структуре лекарственным средствам (например, трициклическим антидепрессантам) или любому другому компоненту препарата.

Пациенты с атриовентрикулярной блокадой, подавлением деятельности костного мозга в анамнезе или печеночной порфирией (например, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя кожная порфирия).

Применение карбамазепина противопоказано в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Лекарственные взаимодействия

Цитохром P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, катализирующим образование активного метаболита 10, 11 - эпоксида карбамазепина. Совместное применение ингибиторов CYP3A4 может привести к увеличению концентрации карбамазепина в плазме, что может спровоцировать побочные реакции. Совместное применение стимуляторов CYP3A4 может увеличить скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению уровня карбамазепина в плазме крови и терапевтического эффекта.

Аналогичным образом, прекращение приема стимуляторов CYP3A4 может приводить к снижению скорости метаболизма карбамазепина, что приводит к увеличению уровней карбамазепина в плазме.

Карбамазепин является мощным стимулятором CYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II в печени и поэтому может снижать концентрацию других одновременно применяемых препаратов в плазме, которые, главным образом, метаболизируются CYP3A4, путем индукции их метаболизма.

Человеческая микросомальная эпоксидгидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование производных 10, 11-трансдиола из 10, 11-эпоксида карбамазепина. Совместное применение ингибиторов микросомальной эпоксидгидролазы человека может приводить к увеличению концентраций 10, 11-эпоксида карбамазепина в плазме.

Взаимодействия, приводящие к противопоказанию

Применение препарата Мезакар® SR противопоказано в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО); перед применением карбамазепина следует прекратить приём ИМАО в течение как минимум 2 недель или дольше, если позволяет клиническая ситуация (см. раздел «Противопоказания»).

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме

Поскольку повышение уровней карбамазепина в плазме может приводить к побочным реакциям (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), доза препарата Мезакар® SR должна быть оттитрована соответствующим образом и / или должен быть установлен контроль над уровнями в плазме при одновременном применении с веществами, описанными ниже.

Анальгетики, противовоспалительные средства: декстропропоксифен.

Андроген: даназол.

Антибиотики: макролидные антибиотики (напр. эритромицин, кларитромицин), ципрофлоксацин.

Антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, тразодон.

Антиэпилептики: вигабатрин.

Противогрибковые препараты: азолы (напр. итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Альтернативные антиконвульсанты могут быть рекомендованы пациентам, принимающим вориконазол или итраконазол.

Антигистаминные препараты: лоратадин.

Антипсихотическое средство: оланзапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

Антивирусные препараты ингибитор протеазы для лечения ВИЧ (напр. ритонавир).

Ингибитор карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

Желудочно-кишечные препараты: возможно, циметидин, омепразол.

Другие взаимодействия: сок грейпфрута, никотинамид (только при высоких дозировках).

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

Поскольку повышение уровня 10,11-эпоксида карбамазепина в плазме может приводить к побочным реакциям (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), дозу Мезакар® SR необходимо соответствующим образом корректировать и / или контролировать уровни в плазме при одновременном использовании указанных ниже веществ: антиэпилептики - кветиапин, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид, вальпроамид, примидон, бриварацетам.

Лекарственные средства, которые могут снизить уровень карбамазепина в плазме

Доза Мезакар® SR может быть скорректирована при одновременном использовании с веществами, описанными ниже:

Противосудорожные препараты: окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин (для предотвращения интоксикации фенитоином и субтерапевтических концентраций карбамазепина, рекомендуется регулировать концентрацию фенитоина в плазме до 13 мкг / мл до добавления карбамазепина к лечению) а также фосфенитоин, примидон, и, хотя данные несколько противоречивы, возможно так же клоназепам.

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

Другие взаимодействия: растительные продукты, содержащие зверобой обыкновенный (*Hypericum perforatum*).

Влияние карбамазепина на уровни одновременно принимаемых лекарственных средств в плазме крови

Карбамазепин может снижать уровень в плазме, уменьшать или даже нивелировать активность определенных лекарственных средств. Дозы следующих препаратов, возможно, должны быть скорректированы с учетом клинических требований.

Анальгетические, противовоспалительные средства: бупренорфин, метадон, парацетамол (длительное применение карбамазепина и парацетамола (ацетаминофен) может быть связан с гепатотоксичностью), трамадол.

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулирующие средства: оральные антикоагулянты (напр. варфарин, аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан и эдоксабан).

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

Противорвотные средства: апрепитант

Противосудорожные средства: клобазам, клоназепам, этосуксимид, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Во избежание фенитоиновой интоксикации и субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендуется регулировать концентрацию фенитоина в плазме до 13 мкг / мл перед добавлением карбамазепина к лечению. Имеются редкие сообщения об увеличении уровней мефенитоина в плазме.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол. Альтернативные противосудорожные препараты могут быть рекомендованы пациентам, получающим лечение вориконазолом или итраконазолом.

Антигельминтные препараты: альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимуc.

Антипсихотические средства: клозапин, галоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол, палиперидон.

Антивирусные препараты: ингибиторы протеазы для лечения ВИЧ (напр. индинавир, ритонавир, саквинавир).

Анксиолитик: алпразолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

Средства контрацепции: гормональные контрацептивы (должны быть рассмотрены альтернативные контрацептивные методы).

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

Кортикостероиды: кортикостероиды (например, преднизолон, дексаметазон).

Препараты, используемые при эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Агенты щитовидной железы: левотироксин.

Другие взаимодействия препаратов: препараты, содержащие эстроген и/или прогестерон.

Комбинации, требующие особой оценки

Сообщается, что одновременное применение карбамазепина и леветирацетама повышает токсичность, индуцированную карбамазепином.

Сообщается, что одновременное использование карбамазепина и изониазида увеличивает гепатотоксичность, индуцированную изониазидом.

Комбинация лития и карбамазепина может приводить к повышенной нейротоксичности, несмотря на то, что концентрация лития в плазме находится в терапевтическом диапазоне. Комбинированное применение карбамазепина с метоклопрамидом или «большими» транквилизаторами, например, галоперидол, тиоридазин, также может приводить к увеличению неврологических побочных эффектов.

Совместный прием с Мезакар® SR и некоторыми диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может привести к симптоматической гипонатриемии.

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например, панкурония). Их доза должна быть увеличена, и за пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет более быстрого восстановления от нервно-мышечной блокады, чем ожидалось.

Карбамазепин, как и другие психотропные препараты, может снизить толерантность к алкоголю. Поэтому пациенту рекомендуется воздерживаться от алкоголя.

Одновременное применение карбамазепина с пероральными антикоагулянтами прямого действия (ривароксабан, дабигатран, аликсабан и эдоксабан) может приводить к снижению концентрации плазменных пероральных антикоагулянтов прямого действия, что влечет за собой риск тромбоза. Поэтому, если требуется одновременное применение, рекомендуется более тщательный мониторинг признаков и симптомов тромбоза.

Влияние на результаты серологических исследований

Карбамазепин может приводить к ложноположительным концентрациям перфеназина в анализе ВЭЖХ из-за помех.

Карбамазепин и его метаболит 10,11-эпоксид могут давать ложноположительный результат при определении трициклических антидепрессантов методом флуоресцентного поляризованного иммуноанализа.

Особые указания

Предостережения

Агранулоцитоз и апластическая анемия связаны с приемом карбамазепина; однако, из-за очень низкой частоты этих случаев, трудно оценить значимые риски при приеме карбамазепина. Общий риск агранулоцитоза для населения в целом, не получавшего лечения, оценивается в 4,7 человека на миллион в год и апластической анемии в 2,0 человека на миллион в год.

Иногда или часто отмечается снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов, связанное с приемом карбамазепина. Тем не менее, в качестве исходного уровня и периодически после этого следует проводить полный анализ крови до лечения, включая тромбоциты и, возможно, ретикулоциты и сывороточное железо.

Пациенты и их родственники должны быть осведомлены о ранних токсических признаках и симптомах, потенциальных гематологических нарушений, а также о симптомах дерматологических или печеночных реакций. Если возникают такие реакции, как лихорадка, боль в горле, сыпь, язвы во рту, легкие синяки, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура, пациенту следует немедленно обратиться к врачу.

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов низкое, или уменьшилось во время лечения, следует тщательно контролировать пациента и производить полный анализ крови (см. раздел «Побочные действия»). Однако, лечение препаратом Мезакар® SR следует прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является тяжелой, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например, лихорадка или боль в горле. Прием препарата Мезакар® SR также следует прекратить, при появлении симптомов подавления деятельности костного мозга.

Контроль функции печени также должен быть проведен до начала лечения и периодически в ходе лечения, особенно у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе и у пожилых пациентов. Применение препарата следует немедленно прекратить в случаях ухудшения функции печени или острого заболевания печени.

Некоторые функциональные пробы печени у пациентов, получающих карбамазепин, могут быть признаны измененными, особенно гамма-глутамилтрансфераза. Вероятно, это связано с индукцией печеночных ферментов. Индукция ферментов также может приводить к незначительному увеличению щелочной фосфатазы. Такое увеличение метаболической активности печени не является показанием к отмене карбамазепина.

Тяжелые печеночные реакции при приеме карбамазепина встречаются очень редко. Необходимо срочно обследовать пациента при развитии признаков и симптомов дисфункции печени или острого заболевания печени, а лечение препаратом Мезакар® SR приостановить до получения результатов.

Сообщалось о суицидальном мышлении и поведении у пациентов, получавших противосудорожные средства по нескольким показаниям. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных препаратов также показал небольшой повышенный риск суицидального мышления и поведения. Механизм возникновения этого риска неизвестен, и имеющиеся данные не исключают возможности повышенного риска для карбамазепина.

Поэтому пациентов необходимо наблюдать на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения, и следует рассмотреть соответствующее лечение. Пациентам (и

опекунам пациентов) следует обратиться за медицинской помощью, если появятся признаки суицидального мышления или поведения.

Серьезные дерматологические реакции, в том числе токсический эпидермальный некролиз (ТЭН: также известный как синдром Лайелла) и синдром Стивенса Джонсона (ССД), наблюдались очень редко при лечении карбамазепином. Пациентам с серьезными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация, поскольку эти состояния могут быть опасными для жизни и могут оказаться фатальными. Большинство случаев ТЭН / ССД появляются в первые несколько месяцев лечения карбамазепином. В странах с преимущественно европейским населением эти реакции проявляются примерно у 1 до 6 на 10000 человек, использующих препарат впервые. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на серьезные кожные реакции (например, ССД, синдром Лайелла/ТЭН), применение препарата Мезакар® SR следует немедленно прекратить, и следует рассмотреть альтернативную терапию.

Кожные реакции

Сообщалось о серьезных и иногда фатальных кожных реакциях, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и синдром Стивенса-Джонсона (ССД) при лечении карбамазепином. По оценкам, эти реакции происходят у 1 до 6 на 10000 человек, использующих препарат впервые в странах с преимущественно европейским населением, однако риск в некоторых азиатских странах оценивается примерно в 10 раз выше.

Появляется все больше данных о роли различных аллелей HLA (ЧЛА - человеческий лейкоцитарный антиген) в предрасположенности пациентов к появлению иммунных побочных реакций (см. раздел «Способ применения и дозы»).

HLA-B * 1502 аллель - в китайской, тайской и других азиатских популяциях.

Имеются данные о выраженной связи между наличием HLA-B * 1502 у лиц китайского и тайского происхождения и риском развития синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) при лечении карбамазепином. Количество носителей аллеля HLA-B * 1502 составляет около 10% у лиц китайского и тайского происхождения. По возможности эти пациенты должны проходить скрининг на наличие этого аллеля перед началом лечения карбамазепином (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если результаты тестов положительны, не следует начинать лечение карбамазепином, кроме случаев, когда нет другого варианта терапии. Пациенты, у которых отрицательный результат теста на HLA-B * 1502, имеют низкий риск ССД, хотя реакции могут иногда проявляться.

Имеются некоторые данные, свидетельствующие о повышенном риске возникновения ТЭН / ССД, связанного с приемом карбамазепина у представителей других азиатских популяций. Из-за широкой распространенности этого аллеля у представителей других азиатских популяций (например, выше 15% на Филиппинах и в Малайзии) возможно проведение тестирования на наличие HLA-B * 1502.

Распространенность аллеля HLA-B*1502 ничтожно мала у людей европейского происхождения, африканских, латиноамериканских популяций, а также у японцев и корейцев (<1%).

HLA-A * 3101 аллель - у людей Европейского происхождения и японского населения.

По некоторым имеющимся данным, наличие аллеля HLA-A * 3101 может вызывать повышенный риск кожных побочных реакций при приеме карбамазепина, включая ССД, ТЭН, лекарственную сыпь с эозинофилией (DRESS) или менее выраженный острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) и макулопапулезную сыпь (см. раздел «Побочные действия») у людей европейского происхождения и японцев.

Распространенность аллеля HLA-A * 3101 широко варьирует между разными этническими группами. Аллель HLA-A * 3101 присутствует у 2–5% европейской популяции и у около 10% японской популяции.

Наличие аллеля HLA-A * 3101 может увеличить риск развития кожных реакций карбамазепина (в основном, менее тяжелых) с 5,0% в общей популяции до 26,0% среди

субъектов северного европейского происхождения, тогда как его отсутствие может снизить этот риск на 5,0%–3,8%.

Необходимость скрининга на аллель HLA-A * 3101 до начала лечения карбамазепином не подтверждена.

Если известно, что у пациентов европейского происхождения или японского происхождения положительный результат теста на аллель HLA-A * 3101, применение карбамазепина может быть назначено только в случае, если польза превышает риск.

Другие дерматологические реакции

Также могут возникать легкие кожные реакции, например, изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема, и, в основном, являются проходящими и неопасными. Обычно они исчезают в течение нескольких дней или недель, либо во время длительного курса лечения, либо после снижения дозы. Однако, поскольку может быть трудно отличить ранние признаки более серьезных кожных реакций от легких проходящих реакций, пациент должен находиться под постоянным наблюдением, а в случае усиления реакции необходимо немедленно прекратить прием препарата.

Не обнаружено влияния наличия аллеля HLA-B * 1502 на возникновение риска менее тяжелых побочных кожных реакций на карбамазепин, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным препаратам или несерьезная сыпь (макулопапулезная сыпь).

Гиперчувствительность

Мезакар® SR может провоцировать реакции гиперчувствительности, включая лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), реактивацию HHV6, связанного с DRESS, замедленную реакцию гиперчувствительности сопровождающейся лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепато-спленомегалией, изменением показателей функциональных проб печени и синдромом исчезающих желчных протоков (разрушение и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), которые могут возникать в различных комбинациях. Другие органы также могут быть затронуты (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка) (см. раздел «Побочные действия»). Как правило, при появлении признаков и симптомов, указывающих на реакции гиперчувствительности, прием препарата Мезакар® SR следует немедленно прекратить. Пациенты, у которых была выявлена реакция гиперчувствительности к карбамазепину, должны быть проинформированы о том, что у 25–30% таких пациентов могут наблюдаться реакции гиперчувствительности к окскарбазепину (Трилептал).

Перекрестная гиперчувствительность может возникать между карбамазепином и ароматическими противоэпилептическими препаратами (например, фенитоин, примидон или фенobarбитал).

Мезакар® SR следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, включающими типичный или нетипичный абсанс. В этих случаях Мезакар® SR может провоцировать припадки. В случае обострения приступов применение препарата Мезакар® SR следует прекратить.

Увеличение частоты приступов может возникать при переходе от перорального применения препарата к суппозиториям.

Эффекты при снижении дозы и отмене препарата

Резкое прекращение применения препарата Мезакар® SR может спровоцировать припадки, поэтому прекращение применения карбамазепина должно происходить постепенно. Если лечение препаратом Мезакар® SR должно быть прекращено в срочном порядке у пациента с эпилепсией, переход на другой антиэпилептический препарат следует при необходимости проводить под прикрытием подходящего препарата.

Женщины фертильного возраста

Карбамазепин может нанести вред плоду при приеме беременной женщиной.

Пренатальное воздействие карбамазепина может увеличить риск серьезных врожденных

пороков развития и других неблагоприятных исходов развития (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»).

Карбамазепин не следует назначать женщинам фертильного возраста, за исключением случаев, когда польза превышает риск после тщательного рассмотрения альтернативных подходящих вариантов лечения.

Женщины фертильного возраста должны быть полностью проинформированы о потенциальном риске для плода, если они принимают карбамазепин во время беременности.

Перед началом лечения карбамазепином женщинам фертильного возраста следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность.

Женщины фертильного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение двух недель после прекращения лечения. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к неэффективности терапевтического эффекта гормональных контрацептивов, поэтому женщин детородного возраста следует проконсультировать относительно использования других эффективных методов контрацепции (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Применение при беременности и в период лактации»).

Женщин фертильного возраста следует проинформировать о необходимости консультации с врачом, если она планирует беременность, чтобы обсудить переход на альтернативные методы лечения до зачатия и до прекращения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»).

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они забеременеют или предполагают, что могут быть беременны, и принимают карбамазепин.

Эндокринологические эффекты

Сообщалось о прорывных кровотечениях у женщин, принимающих карбамазепин одновременно с гормональными контрацептивами. Надежность гормональных контрацептивов может снижаться при применении препарата Мезакар® SR, и женщинам детородного возраста следует рекомендовать рассмотреть альтернативные методы контрацепции при применении Мезакар® SR.

Пациенты, принимающие Мезакар® SR и нуждающиеся в гормональной контрацепции, должны принимать препарат, содержащий не менее 50 мкг эстрогена или использовать какой-либо альтернативный негормональный метод контрацепции.

Мониторинг уровней препарата в плазме крови

Хотя взаимосвязь между дозами и уровнями карбамазепина в плазме, а также между уровнями в плазме и клинической эффективностью или переносимостью является неподтвержденной, мониторинг уровней в плазме может быть полезен в следующих случаях: резкое увеличение частоты приступов / проверка соблюдения пациентом режима; во время беременности; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушения абсорбции; при подозрении на токсичность при применении более чем одного препарата (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Меры предосторожности

Препарат Мезакар® SR следует назначать только после тщательной оценки риска и пользы при тщательном контроле у пациентов с нарушениями со стороны сердца, печени или почек в анамнезе, побочными гематологическими реакциями на другие препараты или при прерывании курсов лечения препаратом Мезакар® SR.

Рекомендуется полный анализ мочи и определение азота мочевины крови перед началом лечения и в ходе лечения.

Гипонатриемия

Известны случаи гипонатриемии, развивающейся при применении карбамазепина. У пациентов с ранее существующими нарушениями функции почек, связанными с низким

содержанием натрия или у пациентов, получавших лечение одновременно с лекарственными средствами, снижающими натрий (например, диуретики, лекарственные средства, вызывающие неадекватную секрецию АДГ), уровень натрия в плазме крови должен быть исследован до начала терапии карбамазепином. После этого уровни натрия в плазме крови следует проверять примерно каждые две недели, а затем с ежемесячными интервалами в течение первых трех месяцев во время терапии или в соответствии с клинической необходимостью. Это в особенности применимо к пациентам пожилого возраста. Если наблюдается гипонатриемия, ограничение воды является важной контрмерой при наличии клинических показаний.

Гипотиреоз

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы в плазме крови посредством индукции ферментов, что требует увеличения дозы препарата для заместительной терапии щитовидной железы у пациентов с гипотиреозом. Следовательно, мониторинг функции щитовидной железы позволяет корректировать дозу препарата для заместительной терапии щитовидной железы.

Антихолинергические эффекты

Карбамазепин показал умеренную антихолинергическую активность; поэтому пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочеиспускания должны находиться под наблюдением во время терапии (см. раздел «Побочные действия»).

Психические эффекты

Следует учитывать возможность активации скрытого психоза, а у пациентов пожилого возраста - проявления спутанности сознания или тревожного возбуждения.

Взаимодействия

Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 или ингибиторов эпоксидгидролазы с карбамазепином может вызывать побочные реакции (увеличение концентрации карбамазепина или 10,11-эпоксида карбамазепина в плазме соответственно). Дозировка Мезакар® SR должна быть соответствующим образом откорректирована и/или уровни в плазме должны контролироваться.

Одновременное применение индукторов CYP3A4 с карбамазепином может снижать концентрацию карбамазепина в плазме и его терапевтический эффект, в то время как прекращение приема индукторов CYP3A4 может увеличить концентрацию карбамазепина в плазме. Возможно, потребуется откорректировать дозировку Мезакар® SR.

Карбамазепин является мощным индуктором CYP3A4 и других ферментных систем фазы I и фазы II в печени и, следовательно, может снижать концентрации других одновременно применяемых препаратов в плазме, которые в основном метаболизируются CYP3A4 путем индукции их метаболизма (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Пациенток фертильного возраста следует предупредить, что одновременное применение препарата Мезакар® SR и гормональных контрацептивов может приводить к неэффективности этого метода контрацепции (см. «Лекарственные взаимодействия» и «Применение при беременности и в период лактации»). При приеме препарата Мезакар® SR рекомендуются альтернативные негормональные методы контрацепции (см. «Лекарственные взаимодействия» и «Применение при беременности и в период лактации»).

Падения

Лечение препаратом Мезакар® SR ассоциировалось с атаксией, головокружением, сонливостью, гипотензией, спутанностью сознания, седативным эффектом (см. раздел «Побочные эффекты»), которые могут привести к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. У пациентов, получающих длительное лечение препаратом Мезакар® SR с заболеваниями и состояниями или принимающими лекарственные средства, которые могут усугубить эти эффекты, следует периодически проводить полную оценку риска падения.

Таблетки Мезакар® SR содержат натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Риск, связанный с противоэпилептическими лекарственными средствами в целом

Все женщины фертильного возраста, получающие противоэпилептическое лечение, особенно женщины, планирующие беременность, и беременные женщины должны получить консультацию специалиста относительно потенциального риска для плода, вызванного как судорогами, так и противоэпилептической терапией.

Следует избегать внезапного прекращения терапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП), так как это может привести к судорогам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка.

Монотерапия предпочтительнее для лечения эпилепсии во время беременности, когда это возможно, поскольку терапия несколькими противоэпилептическими препаратами может быть связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от сопутствующих противоэпилептических препаратов.

Риск, связанный с карбамазепином

Карбамазепин проникает через плаценту у человека. Пренатальное воздействие карбамазепина может увеличить риск врожденных пороков развития и других неблагоприятных исходов развития. У человека воздействие карбамазепина во время беременности связано с частотой серьезных пороков развития в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, которая составляет 2–3%. Пороки развития, такие как дефекты нервной трубки (spina bifida), черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы/неба, пороки развития сердечно-сосудистой системы, гипоспадия, гипоплазия пальцев и другие аномалии, затрагивающие различные системы организма, были зарегистрированы у детей женщин, принимавших карбамазепин во время беременности. Рекомендуется специализированное антенатальное наблюдение за этими пороками развития. Сообщалось о нарушениях развития нервной системы у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, принимавших карбамазепин отдельно или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности. Исследования, связанные с риском нарушений развития нервной системы у детей, подвергшихся воздействию карбамазепина во время беременности, противоречивы, и риск нельзя исключать.

Карбамазепин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза превышает риск после тщательного рассмотрения альтернативных подходящих вариантов лечения. Женщина должна быть полностью информирована и понимать риски приема карбамазепина во время беременности.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск пороков развития при применении карбамазепина может быть дозозависимым. Если на основании тщательной оценки риска и пользы никакой альтернативный вариант лечения не подходит, и лечение карбамазепином продолжается, следует использовать монотерапию и самую низкую эффективную дозу карбамазепина, а также рекомендуется мониторинг уровня в плазме. Концентрация в плазме может поддерживаться в нижней части терапевтического диапазона от 4 до 12 мкг/мл при сохранении контроля над судорогами.

Сообщалось, что некоторые противоэпилептические препараты, такие как карбамазепин, снижают уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови. Этот дефицит может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей женщин, пролеченных противоэпилептическими средствами. Прием фолиевой кислоты рекомендуется до и во время беременности. Для предотвращения нарушения свертываемости крови у детей также рекомендуется исследовать витамин K₁ матери в последние недели беременности, а также новорожденному.

Если женщина планирует забеременеть, следует приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения контрацепции. Если женщина забеременеет во время приема карбамазепина, ее следует направить к специалисту для переоценки лечения карбамазепином и рассмотрения альтернативных вариантов лечения.

Новорожденные

Зарегистрировано несколько случаев неонатальных судорог и/или угнетения дыхания, связанных с применением препарата Мезакар® SR и другими противосудорожными препаратами матерью. Также сообщалось о нескольких случаях неонатальной рвоты, диареи и/или снижения аппетита в связи с применением препарата Мезакар® SR матерями. Эти реакции могут представлять собой неонатальный абстинентный синдром.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Лактация

Резюме рисков

Карбамазепин проникает в грудное молоко (около 25–60% концентрации в плазме). Пользу от грудного вскармливания следует сопоставлять с отдаленной возможностью возникновения побочных эффектов у младенца. Матери, принимающие таблетки Мезакар® SR, могут кормить грудью своих детей при условии наблюдения за ними на предмет возможных побочных реакций (например, чрезмерной сонливости, кожных аллергических реакций). Имеются сообщения о случаях холестатического гепатита у новорожденных, подвергшихся воздействию карбамазепина в дородовой период и/или во время грудного вскармливания. Поэтому младенцев, находящихся на грудном вскармливании от матерей, получавших карбамазепин, следует тщательно наблюдать на предмет побочных эффектов со стороны гепатобилиарной системы.

Женщины фертильного возраста и меры контрацепции

Карбамазепин не следует назначать женщинам фертильного возраста, за исключением случаев, когда после тщательного рассмотрения альтернативных подходящих вариантов лечения будет установлено, что потенциальная польза превышает риски. Женщина должна быть полностью информирована и понимать риск потенциального вреда для плода в случае приема карбамазепина во время беременности и, следовательно, важность планирования любой беременности. Перед началом лечения карбамазепином следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность у женщин фертильного возраста.

Женщины фертильного возраста должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум двух недель после прекращения лечения. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к неэффективности терапевтического эффекта гормональных контрацептивов (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), поэтому женщин фертильного возраста следует проинформировать относительно использования других эффективных методов контрацепции. Следует использовать как минимум один эффективный метод контрацепции (например, внутриматочную спираль) или две взаимодополняющие формы контрацепции, включая барьерный метод. В каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, вовлекая пациентку в обсуждение, при выборе метода контрацепции.

Фертильность

Очень редко поступали сообщения о нарушении мужской фертильности и/или аномальном сперматогенезе.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Способность пациента реагировать может ухудшиться из-за состояний, возникающих вследствие приступов и побочных реакций, включая головокружение, сонливость, атаксию, диплопию, нарушенную аккомодацию и размытое зрение при применении карбамазепина, особенно в начале лечения или в связи с корректировкой дозы. Поэтому пациенты должны соблюдать осторожность при вождении транспортного средства или работе с механизмами.

Передозировка

Признаки и симптомы

Представленные признаки и симптомы передозировки отражают поражения центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и побочные лекарственные реакции, упомянутые в разделе «Побочные действия».

Центральная нервная система

Угнетение ЦНС; дезориентация, подавленный уровень сознания, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома; помутнение зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, начальная гиперрефлексия, последующая гипорефлексия; судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система

Дыхательная недостаточность, отёк легких.

Сердечно-сосудистая система

Тахикардия, гипотензия и иногда гипертензия, нарушение проводимости с расширением комплекса QRS, синкопе с остановкой сердца.

Желудочно-кишечный тракт

Рвота, замедление эвакуации содержимого желудка, замедленная перистальтика кишечника.

Опорно-двигательная система

Сообщалось о случаях рабдомиолиза, связанного с токсичностью карбамазепина.

Почечная функция

Задержка мочеиспускания, олигурия или анурия; задержка жидкости, гипергидратация по причине АДГ-подобного эффекта карбамазепина.

Лабораторные показатели

Гипонатриемия, возможный метаболический ацидоз, возможная гипергликемия, повышение уровня мышечной креатинфосфокиназы.

Лечение

Специального антидота нет.

Госпитализация пациента должна осуществляться на основе оценки клинического состояния пациента.

Определяется уровень карбамазепина в плазме крови для подтверждения отравления карбамазепином и определения степени передозировки.

Эвакуация содержимого желудка, промывание желудка и прием активированного угля. Задержка в удалении содержимого желудка может привести к отсроченной абсорбции, что может привести к повторному обострению во время восстановления от интоксикации. Поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии с контролем сердечной деятельности и тщательной корректировкой электролитного дисбаланса.

Особые рекомендации

Рекомендуется использовать гемоперфузию через активированный уголь. Гемодиализ является эффективным методом при лечении передозировки карбамазепином.

По причине отсроченной абсорбции есть вероятность рецидива и обострения симптоматики на 2-й и 3-й день после передозировки.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ИП ООО «BARAKA DORI FARM»

100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули 91

Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87

Сот.: + 998 93 388 87 82

E-mail: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz