



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ МЕЗАКАР®

Торговое название препарата: Мезакар®

Действующее вещество (МНН): карбамазепин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Каждая таблетка содержит:

активное вещество: карбамазепин 200 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза, коллоидный диоксид кремния, магния стеарат и вода очищенная.

Описание: таблетки от белого до почти белого цвета, круглые таблетки с разделительной линией на одной стороне и символом «К» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AF01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Спектр активности карбамазепина как противоэпилептического лекарственного средства охватывает: парциальные приступы (простые и комплексные) со вторичной генерализацией и без нее; генерализованные тонико-клонические судорожные приступы, а также комбинации указанных типов приступов.

Механизм действия карбамазепина, активного вещества препарата Мезакар®, выяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны сверхвозбужденных нервных волокон, ингибирует возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбужденных импульсов. Вполне возможно, что главным механизмом действия препарата является предотвращение повторного образования натрий зависимых 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 препарата, а антимианкальный эффект карбамазепина может быть обусловлен угнетением метаболизма дофамина и норадреналина.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема таблеток карбамазепин всасывается почти полностью, хотя и весьма медленно. После однократного приема обычной таблетки максимальная концентрация в плазме достигается через 12 часов (для жевательных таблеток 6 часов; сиропа - 2 часа). Не отмечается клинически значимых отличий в степени всасывания активного вещества после применения разных пероральных лекарственных форм препарата. После однократного перорального приема таблетки препарата, содержащей 400 мг карбамазепина, среднее значение концентрации в плазме неизменного активного вещества достигает около 4,5 мкг/мл.

Биодоступность препарата Мезакар® в различных формах для перорального применения составляет 85–100%. Прием пищи существенным образом не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина, независимо от дозировки препарата Мезакар®.

Равновесные концентрации препарата в плазме достигаются в пределах 1–2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей, аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукции другими лекарственными средствами, которые

применяются одновременно, а также от состояния больного до терапии, дозы препарата и продолжительности лечения.

Биодоступность различных препаратов карбамазепина может варьировать, поэтому во избежание низкой эффективности или риска «прорывных» судорожных припадков, а также серьезных побочных эффектов целесообразно избегать смены формы лекарства.

Распределение

Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70–80%. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна несвязанной с белками доле активного вещества (20–30%). Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25–60% от его уровня в плазме крови.

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. При полном всасывании карбамазепина кажущийся объем распределения составляет 0,8–1,9 л/кг.

Биотрансформация

Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно эпоксидным путем, вследствие чего образуются основные метаболиты – 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой.

Основным изоферментом, который обеспечивает биотрансформацию карбамазепина в 10,11-эпоксид карбамазепина является цитохром P₄₅₀ 3A4. Микросомальная эпоксидгидролаза человека была идентифицирована как фермент, ответственный за образование производного 10,11-трансдиола из 10,11-эпоксида карбамазепина. 9-гидроксиметил-10-карбамоилакридан является второстепенным метаболитом, связанным с этим путем. После однократного перорального применения карбамазепина приблизительно 30% активного вещества определяется в моче в виде конечных продуктов эпоксидного метаболизма.

Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к образованию разнообразных моногидроксилированных производных, а также N-глюкуронида карбамазепина, который образуется при участии уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT2B7).

Выведение

Период полувыведения неизмененного карбамазепина в среднем составляет прибл. 36 часов после однократного перорального приема, тогда как после повторного приема он составляет в среднем только 16–24 часа (самоиндукция печеночной монооксигеназной системы), в зависимости от продолжительности приема препарата. У пациентов, получающих сопутствующую терапию другими препаратами, индукторами микросомальных ферментов (например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9–10 часов.

Средний период полувыведения 10,11-эпоксид метаболита составляет в среднем 6 часов после однократного приема самого эпоксида.

После однократного перорального приема 400 мг карбамазепина 72% выводится с мочой и 28% с калом. С мочой выводится около 2% дозы в виде неизмененного препарата и около 1% в виде фармакологически активного метаболита 10,11-эпоксида.

Фармакокинетическая характеристика у пациентов

Равновесная терапевтическая концентрация карбамазепина в плазме крови, рассматриваемые как «терапевтический диапазон», имеет существенные индивидуальные колебания. Для большинства пациентов она находится в пределах 4–12 мкг/мл, что соответствует 17–50 мкмоль/л. Концентрация 10,11-эпоксид-карбамазепина (фармакологически активный метаболит) составляет около 30% от уровня карбамазепина в плазме крови.

Детям для поддержания терапевтических концентраций могут понадобиться дозы карбамазепина выше, чем для взрослых (в мг/кг) ввиду ускоренного выведения карбамазепина.

Нет никаких указаний на изменение фармакокинетики карбамазепина у пожилых пациентов по сравнению с молодыми людьми.
Нет данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Показания к применению

- Эпилепсия: парциальные припадки с элементарными симптомами (фокальные припадки); парциальные припадки со сложной симптоматикой (психомоторные припадки); генерализованные припадки, преимущественно фокального генеза (генерализованные припадки во время сна, диффузные генерализованные припадки); смешанные формы эпилепсии
- Невралгия тройничного нерва
- Языкоглоточная невралгия
- Диабетическая нейропатия с болевым синдромом
- Эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе
- Профилактика судорог при алкогольном абстинентном синдроме
- Психоз (в основном маниакально-депрессивные состояния, тревожная, ажитированная и ипохондрическая депрессия и кататоническое возбуждение)

Способ применения и дозы

Мезакар® назначается перорально в 2–3 приема. Мезакар® можно принимать во время, после или в промежутках между приемами пищи, запивая небольшим количеством жидкости, например, стаканом воды.

Пациентам-китайцам этнической группы Хань и тайцам перед началом лечения рекомендуется провести тестирование на присутствие аллеля HLA-B*1502 в связи с тем, что данный аллель с большой вероятностью предполагает риск развития тяжелого карбамазепин ассоциированного синдрома Стивенса-Джонсона (см. информацию о генетических тестах и кожных реакциях в разделе «Особые указания»).

Эпилепсия

Дозу карбамазепина следует подбирать индивидуально для каждого пациента с целью достижения адекватного контроля приступов. Для определения оптимальной дозы полезным может быть мониторинг концентрации карбамазепина в плазме крови. При лечении эпилепсии плазменная концентрация обычно должна составлять 4–12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л) (см. раздел «Особые указания»)

Взрослые: для всех лекарственных форм препарата Мезакар® рекомендуется постепенно повышать дозировку таким образом, чтобы выбранная доза подходила каждому пациенту индивидуально.

Дозу препарата Мезакар® следует разделять на несколько приемов, однако начальная рекомендуемая доза составляет 100–200 мг 1–2 раза в день. Затем возможно постепенное повышение дозы для достижения оптимального эффекта - часто 800–1200 мг/сут. В некоторых случаях может быть необходимо 1600 мг или даже 2000 мг в сутки.

Пожилые: учитывая лекарственные взаимодействия, пациентам пожилого возраста дозу следует подбирать с осторожностью.

Дети и подростки: для всех лекарственных форм препарата Мезакар® рекомендуется постепенно повышать дозировку таким образом, чтобы выбранная доза подходила каждому пациенту индивидуально.

Обычно лечение следует проводить дозой 10–20 мг/кг массы тела в сутки в несколько приемов.

Таблетки Мезакар® не рекомендуются очень маленьким детям.

5–10 лет: 400–600 мг/сут (2–3 таблетки по 200 мг в сутки, в несколько приемов).

10–15 лет: 600–1000 мг/сут (3–5 таблетки по 200 мг в сутки, в несколько приемов).

>15 лет: 800–1200 мг/сут (дозировка как у взрослых).

Максимально рекомендуемая доза

до 6 лет: 35 мг/кг/сут

6–15 лет: 1000 мг/сут

>15 лет: 1200 мг/сут

По возможности противосудорожные препараты следует назначать в качестве монотерапии, однако при политерапии рекомендуется использовать ту же схему постепенного увеличения дозы.

Когда Мезакар® добавляют к существующей противосудорожной терапии, это следует делать постепенно, сохраняя или, при необходимости, адаптируя дозировку другого противосудорожного средства (ов) (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Невралгия тройничного нерва

Начальную дозу, которая составляет 200–400 мг в сутки, повышают вплоть до полного исчезновения боли (в среднем на 200 мг 3–4 раза в сутки). Для большинства пациентов доза препарата 200 мг 3 или 4 раза в сутки достаточна для поддержания состояния без болевых ощущений. В некоторых случаях может понадобиться суточная доза препарата Мезакар® 1600 мг. После исчезновения болевых ощущений дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Максимальная рекомендуемая доза составляет 1200 мг/сут. После исчезновения болевых ощущений терапию следует постепенно прекратить до появления нового приступа.

Пожилые

Дозировка при невралгии тройничного нерва

Для пожилых дозировку препарата Мезакар® следует подбирать с осторожностью в зависимости от взаимодействия препаратов и фармакокинетических свойств различных противосудорожных средств.

Для пожилых пациентов рекомендуется начальная доза 100 мг. Начальную дозировку 100 мг следует постепенно увеличивать до исчезновения болевого синдрома (обычно 200 мг 3 или 4 раза в сутки). Затем дозировку следует постепенно снизить до минимально поддерживающей. В некоторых случаях может понадобиться суточная доза 1600 мг препарата Мезакар®. Максимальная рекомендуемая доза равна 1200 мг/сут. После исчезновения болевых ощущений терапию следует постепенно прекратить до появления нового приступа.

Профилактика маниакально-депрессивного психоза у пациентов, не поддающихся лечению литием

Начальная доза равна 400 мг/сут в несколько приемов, постепенно увеличивая до установления контроля над симптомами, или до достижения суммарной дозы 1600 мг в несколько приемов в день. Обычно лечение следует проводить дозой 400–600 мг/сут, разделенной на несколько приемов.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек/печени

Данные фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушенной почечной или печеночной функцией отсутствуют.

Побочные действия

Сводная информация профиля безопасности

Особенно в начале лечения препаратом Мезакар® или при приеме слишком высокой начальной дозы препарата, или при лечении пациентов пожилого возраста часто или очень часто возникают нежелательные реакции, например со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, недомогание, диплопия); желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции.

Дозозависимые побочные реакции, как правило, исчезают через несколько дней как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препаратом или

сильных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня активной субстанции в плазме крови и разделить суточную дозу препарата на меньшие (3–4) отдельные дозы.

Сводная таблица нежелательных реакций, полученных из клинических исследований и спонтанных сообщений

Побочные действия представлены на основе классификации систем органов по MedDRA. В каждом классе систем органов нежелательные реакции приведены по частоте, начиная с наиболее частых реакций. Перечисленные ниже неблагоприятные реакции классифицировали следующим образом (CIOMS III): «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «редко» ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), «очень редко» ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Очень часто</i>	лейкопения.
<i>Часто</i>	тромбоцитопения, эозинофилия.
<i>Редко</i>	лейкоцитоз, лимфаденопатия.
<i>Очень редко</i>	агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, истинная эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластическая анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.
<i>Не известно</i>	подавление деятельности костного мозга
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Редко</i>	замедленные реакции гиперчувствительности к препарату, которые сопровождаются лихорадкой, кожной сыпью, воспалением сосудов, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, изменением показателей функциональной пробы печени и синдромом исчезновения жёлчных путей (нарушение и исчезновение внутрипеченочных жёлчных протоков), встречаемые в разных комбинациях. В процесс могут вовлекаться другие органы (например, печень, лёгкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка).
<i>Очень редко</i>	анафилактическая реакция, отек, ангионевротический отёк, гипогаммаглобулинемия.
<i>Не известно**</i>	лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).
Инфекции и инвазии	
<i>Не известно**</i>	реактивация инфекции вируса герпеса человека 6 типа.
Эндокринные нарушения	
<i>Часто</i>	отек, задержка жидкости, увеличение веса, гипонатриемия и снижение осмолярности крови, вызванное антидиуретическим гормоном (эффект АДГ), которое в редких случаях приводит к интоксикации,

	сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, спутанностью сознания, нервным расстройством.
<i>Очень редко</i>	галакторея, гинекомастия.
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
<i>Редко</i>	фолиеводефицитная анемия, пониженный аппетит.
<i>Очень редко</i>	острая порфирия (острая интермиттирующая и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя кожная порфирия).
<i>Психические расстройства</i>	
<i>Редко</i>	галлюцинации (зрительные и слуховые), депрессия, агрессивность, ажитация, беспокойство, спутанность сознания.
<i>Очень редко</i>	активация психоза.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>Очень часто</i>	атаксия, головокружение, сонливость.
<i>Часто</i>	диплопия, головная боль.
<i>Нечасто</i>	анормальные 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, парез.
<i>Очень редко</i>	злокачественный нейролептический синдром, асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дистевзия.
<i>Не известно**</i>	седативный эффект, нарушение памяти.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
<i>Часто</i>	нарушение аккомодации (например, нечеткость зрения).
<i>Очень редко</i>	помутнение хрусталика, конъюнктивит.
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
<i>Очень редко</i>	нарушение слуха, например, тиннитус, гиперacusия, гипоacusия, изменение восприятия высоты тона.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
<i>Редко</i>	нарушение сердечной проводимости
<i>Очень редко</i>	аритмия, атриовентрикулярная блокада с потерей сознания, брадикардия, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца

Нарушения со стороны сосудов	
<i>Редко</i>	гипертония или гипотония
<i>Очень редко</i>	сосудистый коллапс, эмболизм (например, эмболия лёгких), тромбофлебит.
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
<i>Очень редко</i>	легочная гиперчувствительность, сопровождающаяся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.
Желудочно-кишечные нарушения	
<i>Очень часто</i>	тошнота и рвота.
<i>Часто</i>	сухость во рту, при применении суппозиториев может появиться ректальное раздражение.
<i>Нечасто</i>	диарея, запор.
<i>Редко</i>	боль в животе
<i>Очень редко</i>	панкреатит, глоссит, стоматит
<i>Не известно**</i>	колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>Редко</i>	холестатическая, паренхиматозная (гепатоцеллюлярная) или смешанная форма гепатита, синдром исчезновения жёлчных путей, желтуха.
<i>Очень редко</i>	печёночная недостаточность, гранулематозное поражение печени.
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
<i>Очень часто</i>	крапивница, которая может являться острым аллергическим дерматитом.
<i>Нечасто</i>	эксфолиативный дерматит.
<i>Редко</i>	системная красная волчанка, зуд.
<i>Очень редко</i>	Стивенса-Джонсона синдром*, токсический эпидермальный некролиз, реакция фоточувствительности, мультиформная эритема, узловатая эритема, нарушение пигментации, пурпура, акне, интенсивное потение, алопеция, избыточное оволосение.
<i>Не известно**</i>	острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP)***, лихеноидный кератоз, онихомадезис.
Нарушение со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Редко</i>	мышечная слабость
<i>Очень редко</i>	нарушение метаболизма костной ткани (сокращения кальция в плазме и 25-гидроксиколекальциферола в крови), что приводит к

	остеомаляции/остеопорозу, артралгии, мышечной боли, мышечным спазмам.
<i>Не известно**</i>	перелом
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
<i>Очень редко</i>	тубулоинтерстициальный нефроз, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигоурия и мочевины в крови / азотемия), задержка мочи, частое мочеиспускание.
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
<i>Очень редко</i>	половые нарушения / эректильная дисфункция, нарушенный сперматогенез (со снижением количества сперматозоидов и/или их подвижности).
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>	
<i>Очень часто</i>	утомляемость
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
<i>Очень часто</i>	повышение гамма-глутамилтранспептидазы (в связи с индукцией ферментов печени), что часто не является клинически значимым.
<i>Часто</i>	повышение уровня щелочной фосфатазы в крови
<i>Нечасто</i>	повышение уровня трансаминаз
<i>Очень редко</i>	повышение внутриглазного давления, повышение уровня холестерина в крови, липопротеина высокой плотности, 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 пролактина в крови.
<i>Не известно**</i>	снижение плотности кости

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

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

Следующие нежелательные явления были получены в пострегистрационном периоде применения препарата Мезакар® из спонтанных сообщений и литературы. Т. к. о данных реакциях сообщало население самостоятельно в неопределенном количестве, невозможно с точностью оценить их частоту, поэтому они попадают в категорию «не известно». Побочные действия представлены на основе классификации систем органов по MedDRA. В каждом классе систем органов нежелательные реакции приведены по частоте их возникновения, начиная с наиболее тяжелых.

Поступали случаи сниженной минеральной плотности костной ткани, нарушения остеогенеза, остеопороза и переломов у пациентов при длительном курсе лечения карбамазепином. Механизм действия карбамазепина на метаболизм костной ткани не определен.

Имеется достаточно доказательств связи между генетическими маркерами и возникновением таких кожных побочных явлений, как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, синдром лекарственной гиперчувствительности,

острый генерализованный экзентематозный пустулез и макулопапулёзная сыпь. У пациентов-японцев и европейцев данные реакции связаны с применением карбамазепина при наличии аллеля HLA-A*3101. Другой маркер - HLA-B*1502 - показал сильную взаимосвязь с синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом у пациентов-китайцев этнической группы Хань, тайцев и у некоторых людей азиатского происхождения.

Противопоказания

Гиперчувствительность к карбамазепину или подобным в химическом отношении лекарственным препаратам (таким как трициклические антидепрессанты) или к другим компонентам препарата в анамнезе.

Пациенты с атриовентрикулярной блокадой, наличием в анамнезе эпизодов угнетения костномозгового кроветворения или печеночной порфирии (например, острая перемежающаяся порфирия, смешанная порфирия, поздняя кожная порфирия).

Применение препарата Мезакар® противопоказано в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (см раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Лекарственные взаимодействия

Цитохром P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, который катализирует образование активного метаболита 10,11-эпоксида карбамазепина. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может вызывать повышение концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и ослаблению терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

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

Микросомальная эпоксид-гидролаза человека представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиолпроизводных 10,11-эпоксида карбамазепина. Одновременное применение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксид-гидролазы может привести к повышению концентраций 10,11-эпоксида карбамазепина в плазме крови.

Противопоказанные взаимодействия

Мезакар® не рекомендовано применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора МАО по крайней мере за 2 недели или раньше, если позволяют клинические обстоятельства (см. раздел «Противопоказания»).

Средства, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме

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

Аналгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен.

Андрогены: даназол.

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

Антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, тразодон.

Противоэпилептические средства: вигабатрин.

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

Антигистаминные препараты: лоратадин.

Антипсихотические препараты: оланзапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

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

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые лекарственные средства: дилтиазем, верапамил.

Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта: возможно, циметидин, омепразол.

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

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

Так как повышенный уровень активного метаболита 10,11-эпоксида карбамазепина в плазме крови может вызвать развитие побочных реакций (например головокружение, сонливость, атаксию, диплопию), соответственно дозирование препарата Мезакар® необходимо корректировать и/или контролировать уровень карбамазепина в плазме крови, если его принимать одновременно со следующими препаратами: кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови

При одновременном применении с нижеперечисленными препаратами может потребоваться коррекция дозы препарата Мезакар®:

Противоэпилептические препараты: окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (чтобы избежать интоксикации фенитоином и субтерапевтических концентраций карбамазепина, рекомендовано оттитровать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл перед началом лечения карбамазепином) и фосфенитоин, примидон и клоназепам (хотя данные относительно него противоречивы).

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

Другие взаимодействия: препараты, содержащие зверобой (*Hypericum perforatum*).

Влияние карбамазепина на уровень в плазме крови одновременно назначенных препаратов.

Карбамазепин может снижать уровень некоторых препаратов в плазме крови и уменьшать или нивелировать их эффекты. Может возникнуть необходимость коррекции дозы нижеприведенных препаратов в соответствии с клиническими требованиями.

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

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты (например варфарин и аценокумарол).

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

Противорвотные средства: апрепитант.

Противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосукцимид, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций

карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина. Сообщалось о единичных случаях увеличения уровня мефенитоина в плазме крови.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол. Пациентам, получающим лечение вориконазолом или интраконазолом, можно рекомендовать альтернативные противоэпилептические средства.

Антигельминтные препараты: 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.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

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

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

Кортикостероиды: кортикостероиды (в частности преднизолон, дексаметазон).

Средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции: тадалафил.

Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус.

Тиреоидные препараты: левотироксин.

Взаимодействие с другими препаратами: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестероны.

Комбинации препаратов, требующие особого внимания

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 может привести к усилению нейротоксичности даже при терапевтических уровнях лития в плазме крови.

Одновременное применение карбамазепина и метоклопрамида или сильных транквилизаторов (галоперидол, тиоридазин) может привести к усилению побочных неврологических эффектов.

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

Карбамазепин может препятствовать эффектам недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз этих препаратов, а пациентам необходим тщательный мониторинг состояния из-за возможности более быстрого, чем ожидается, завершения нейромышечной блокады.

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

Влияние на серологические исследования

Карбамазепин может дать ложноположительный результат ВЭЖХ-анализа для определения концентрации перфеназина.

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

Особые указания

Предупреждение

Во время приема препарата Мезакар® может развиваться агранулоцитоз и апластическая анемия. Однако, в связи с тем, что эти состояния возникают очень редко, трудно дать количественную оценку риска их возникновения. Известно, что суммарный риск развития агранулоцитоза в общей популяции, не получавшей лечения, составляет 4,7 случаев на 1 млн. населения в год, а апластической анемии - 2,0 случая на 1 млн. населения в год.

Во время применения препарата с различной частотой (от редко до часто) отмечается снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять концентрацию железа в сыворотке крови.

Необходимо довести до сведения пациентов и родственников информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожи и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боль в горле, сыпь, язва в полости рта, беспричинное возникновение кровоизлияний, геморрагий в виде петехий или пурпуры.

Если число лейкоцитов или тромбоцитов определённо низкое или снижается во время терапии, необходимо тщательно наблюдать за пациентом и общим анализом крови (см. раздел «Побочные эффекты»). Однако лечение следует прекратить при развитии тяжелой, прогрессирующей лейкопении или лейкопении с такими клиническими проявлениями, как лихорадка или боль в горле. Препарат Мезакар® необходимо отменить при значительно подавленной деятельности костного мозга.

Перед назначением препарата и в процессе лечения необходимо исследование функции печени, особенно у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях печени, а также у пациентов пожилого возраста. В случае усиления уже имевшихся нарушений функции печени или при появлении активного заболевания печени препарат следует немедленно отменить.

У пациентов, получающих карбамазепин результаты тестов функции печени могут быть за пределами нормы, в особенности гамма-глутамилтрансферазы. Это вероятно вследствие индукции этого фермента в печени. Индукция фермента может также вызвать повышение уровня щелочной фосфатазы крови. Высокие показатели печеночного метаболизма не являются следствием отмены карбамазепина.

Тяжелые реакции со стороны печени из-за применения карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения симптомов печеночной дисфункции или активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение препаратом Мезакар® приостановить до получения результатов обследования.

У пациентов, получающих противоэпилептические препараты, отмечается повышенный риск возникновения суицидального поведения, в том числе мыслей о суициде.

Метаанализ данных, полученных в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, также показал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска неизвестный, а доступные данные не исключают повышения риска суицидальных мыслей и поведения после применения карбамазепина.

В связи с этим, следует тщательно контролировать состояние пациента с целью своевременного выявления прогрессирования депрессии, суицидального поведения, других изменений в настроении или необычного поведения пациента. Пациентам (и лицам, которые присматривают за пациентами) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков суицидальных мыслей и поведения.

При применении препарата Мезакар® очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

(синдром Лайелла). При развитии тяжелых (в ряде случаев, угрожающих жизни пациента) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом. По результатам оценки эти реакции появляются у 1–6 из 10 000 новых потребителей в странах с преобладанием белой расы. Если симптомы указывают на тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, Синдром Лайелла / токсический эпидермальный некролиз), необходимо отменить Мезакар® и рассмотреть альтернативную терапию.

Кожные реакции

При применении карбамазепина очень редко отмечались тяжелые и иногда с летальным исходом кожные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона. Данные реакции появляются у 1–6 из 10 000 новых потребителей в странах с преобладанием белой расы, однако в азиатских странах риск приблизительно в 10 раз выше.

Появляется все больше доказательств причастности различных HLA-аллелей, предрасполагающих пациентов к иммуно-обусловленным отрицательным явлениям.

HLA-B*1502 аллель у пациентов-китайцев этнической группы Хань, тайцев и азиатской популяций

Китайцы этнической группы Хань и тайцы продемонстрировали выраженную корреляцию между риском развития синдрома Стивенса-Джонсона с применением карбамазепина. Носители HLA-B*1502 среди китайцев этнической группы Хань и тайцев составляют 10% популяции. У этих пациентов перед началом лечения препаратом следует проводить тестирование на наличие этого аллеля. Если анализ пациента на наличие аллеля дает положительный результат, то лечение препаратом начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, которые прошли обследования и получили отрицательный результат относительно (HLA)-B*1502, имеют низкий риск развития ССД, однако реакции могут еще проявиться.

Имеются и другие данные, которые предполагают повышенный риск развития ССД/ТЭН в связи с приемом карбамазепина среди пациентов азиатской популяций. Т. к. число носителей данного аллеля среди других азиатских популяций высокое (более 15% в Филиппинах и Малайзии) имеется необходимость проводить генетический скрининг пациентов на наличие (HLA)-B*1502.

Распространенность аллеля HLA-B*1502 чрезвычайно мала среди популяции европейского, африканского и латиноамериканского происхождения, а также у японцев и корейцев, и составляет (<1%).

HLA-A*3101 аллель у пациентов европейской и японской популяций

Имеются данные, позволяющие предположить, что аллель HLA-A*3101, присутствующий у представителей европеоидной расы и японцев, при лечении карбамазепином повышает риск развития кожных аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией или в менее тяжелой форме острый генерализованный экзантематозный пустулез и макулопапулезная сыпь.

Распространенность аллеля HLA-A*3101 широко варьируется в этнической популяции и составляет от 2 до 5% в европейской популяции и около 10% у японцев.

Наличие аллеля HLA-A*3101 может повышать риск возникновения карбамазепин индуцированных кожных реакций (в большинстве случаев менее серьезных) от 5% в общей популяции до 26% у представителей потомков Северной Европы, тогда как его отсутствие, в свою очередь, может снижать риск с 5 до 3,8%.

Данных для рекомендации проведения скрининга пациентов на наличие аллеля HLA-A*3101 перед назначением карбамазепина недостаточно.

Применение карбамазепина или химически родственных соединений у пациентов с доказанным наличием аллеля HLA-A*3101 может быть оправдано, если польза от применения превышает риск.

Другие дерматологические реакции

Возможно также развитие быстро проходящих легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы, которые обычно проходят через несколько дней или недель как при неизменном дозировании, так и после снижения дозы препарата. Так как ранние признаки более серьезных дерматологических реакций бывает очень сложно отличить от легких быстро проходящих реакций, пациент должен находиться под тщательным наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата в случае ухудшения состояния.

Наличие у пациента аллеля HLA-B*1502 не связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций со стороны кожи на карбамазепин, таких как синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

Гиперчувствительность

Мезакар® может спровоцировать развитие реакций гиперчувствительности, включая лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), реактивацию HHV 6 типа связанного с DRESS, множественные реакции гиперчувствительности медленного типа с лихорадкой, высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (включая разрушение и исчезновение внутривнутрипеченочных желчных протоков), которые могут проявляться в разных комбинациях. Также возможно влияние на другие органы (легкие, почки, поджелудочную железу, миокард, толстую кишку).

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

Пациентов с реакциями гиперчувствительности на карбамазепин нужно проинформировать о том, что приблизительно 25–30% таких пациентов также могут иметь реакции гиперчувствительности на окскарбазепин.

При применении карбамазепина и фенитоина возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

Мезакар® следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, включающими абсансы (типичные или нетипичные). У таких пациентов препарат может провоцировать приступы. В случае появления приступов применение препарата следует немедленно прекратить.

Приступы могут участиться при переходе с пероральных лекарственных форм на суппозитории.

Снижение дозы и синдром отмены препарата

Внезапная отмена препарата Мезакар® может спровоцировать приступы, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно. При необходимости немедленной отмены препарата Мезакар® пациентам с эпилепсией переход на новый противосудорожный препарат нужно осуществлять на фоне терапии соответствующими лекарственными средствами.

Эндокринные эффекты

Сообщалось о прорывных кровотечениях у женщин, принимавших Мезакар® при одновременном использовании гормональных контрацептивов. Препарат Мезакар® может снизить эффективность гормональной контрацепции, поэтому женщинам репродуктивного возраста следует рассмотреть возможность использования альтернативных методов контрацепции при применении препарата Мезакар®.

Пациентки, которые принимают Мезакар® и для которых гормональная контрацепция является необходимой, должны получать препарат, содержащий не менее 50 мкг эстрогена, или выбрать другой негормональный метод контрацепции.

Мониторинг уровня препарата в плазме крови

Несмотря на то, что корреляция между дозами и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью не установлена, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в следующих случаях: при внезапном повышении частоты/подтверждения приступов у пациента, в период беременности, в случае лечения детей и подростков; при подозрении на нарушения абсорбции; при подозрении на токсичность при применении более одного препарата.

Меры предосторожности

Мезакар® следует применять только под медицинским наблюдением, после оценки соотношения польза/риск и при условии тщательного мониторинга состояния пациентов с сердечными, печеночными или почечными нарушениями, побочными гематологическими реакциями на другие препараты в анамнезе и в случае прерванного курса терапии препаратом Мезакар®.

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

Гипонатриемия

Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с нарушением функции почек, связанным со снижением уровня натрия, а также в случае сопутствующего лечения средствами, снижающими уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые связаны с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), перед лечением следует измерять уровень натрия в крови. Далее следует измерять каждые 2 недели, затем – с интервалом в 1 месяц в течение первых 3 месяцев лечения или по клинической необходимости. Это касается в первую очередь пациентов пожилого возраста. При проявлении гипонатриемии следует ограничить употребление воды при наличии клинических показателей.

Гипотиреозидизм

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы, в связи с этим необходимо увеличение дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы для пациентов с гипотиреозидизмом. Рекомендуется мониторинг функции щитовидной железы для определения дозы заместительной терапии.

Антихолинергические эффекты

Мезакар® 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 вероятности активизации латентного психоза, а у пациентов пожилого возраста – спутанности сознания или ажитации.

Взаимодействия

Одновременное применение ингибиторов СYP3A4 или ингибиторов эпоксид гидролазы с карбамазепином может вызывать побочные реакции (повышение концентрации карбамазепина или 10,11-эпоксида карбамазепина в плазме крови соответственно). Следует корректировать дозировку препарата Мезакар® и контролировать плазменные концентрации.

Одновременное применение индукторов СYP3A4 с карбамазепином может приводить к снижению концентрации карбамазепина в сыворотке крови и ослаблению терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора СYP3A4 может приводить к повышению уровня карбамазепина в плазме крови. Дозу препарата Мезакар® следует корректировать.

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

Пациенток фертильного возраста, которые принимают Мезакар® и гормональные контрацептивы, следует предупредить, о снижении эффективности данного типа контрацепции. При применении препарата Мезакар® рекомендуется альтернативный негормональный метод контрацепции.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Общий риск, связанный с приёмом противоэпилептическими лекарственными средствами
Все женщины детородного возраста, получающие противоэпилептическое лечение, особенно женщины, планирующие беременность, и беременные женщины должны получить консультацию врача-специалиста относительно потенциального риска для плода, вызванного как судорогами, так и противоэпилептической терапией. Следует избегать внезапного прекращения терапии противоэпилептическими препаратами (АЭП), так как это может привести к судорогам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. Для лечения эпилепсии во время беременности по возможности предпочтительнее монотерапия, 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 приёмом карбамазепина

Карбамазепин проникает через плаценту у человека. Эпидемиологические данные регистров беременности и когортных исследований показали, что дети, рожденные от матерей с эпилепсией, получавших карбамазепин в течение первого триместра беременности, подвержены повышенному риску серьезных врожденных пороков развития. Наиболее распространенные типы серьезных врожденных пороков развития, о которых сообщалось в связи с приёмом карбамазепина, включают дефекты нервной трубки, включая spina bifida, черепно-лицевые дефекты, включая расщелину губы/нёба, пороки развития сердечно-сосудистой системы, дефекты мочеполового тракта, включая гипоспадию, пороки развития скелета и аномалии, затрагивающие различные системы организма.

Данные метаанализа (включая регистры и когортные исследования) показали, что 4,93% детей, родившихся от женщин с эпилепсией и получавших монотерапию карбамазепином в первом триместре беременности, страдают врожденными пороками развития (95% ДИ: 3,84–6,16) по сравнению с фоновым показателем для населения в целом около 2–3%.

Пороки развития, такие как дефекты нервной трубки (spina bifida), черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы/нёба, пороки развития сердечно-сосудистой системы, гипоспадия, гипоплазия пальцев и другие аномалии, затрагивающие различные системы организма, были зарегистрированы у потомства женщин, принимавших карбамазепин во время беременности. Рекомендуется специализированное антенатальное наблюдение за этими пороками развития.

Данные эпидемиологических исследований не указывают на то, что применение карбамазепина во время беременности связано с негативным влиянием на ребенка с точки зрения показателей интеллекта, результатов развития, симптомов или диагнозов расстройств аутистического спектра.

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 приеме карбамазепина может быть дозозависимым, то есть при дозе <400 мг в день частота пороков

развития была ниже, чем при более высоких дозах карбамазепина. 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 крови. 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 потомства женщин, принимавших противоэпилептические препараты. Прием фолиевой кислоты рекомендуется до и во время беременности. Для предотвращения нарушения свертываемости крови у потомства также рекомендуется беременным женщинам принимать витамин К₁ 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

Для предотвращения нарушения свертываемости крови у потомства также рекомендуется беременным женщинам принимать витамин К₁ в последние недели беременности, а также новорожденному.

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

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 проинформирована и понимать риск потенциального вреда для плода в случае приема карбамазепина во время беременности и, следовательно, важность планирования 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 проконсультировать 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.

Лактация

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 Мезакар®, 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. Таким образом, младенцы, находящиеся на грудном вскармливании матерей, принимавших карбамазепин, должны тщательно наблюдаться на предмет побочных эффектов со стороны гепатобилиарной системы.

Лица женского и мужского пола с репродуктивным потенциалом

Контрацепция

Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к недостаточности терапевтического эффекта пероральных контрацептивов, содержащих эстроген и/или прогестерон. Женщины фертильного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения карбамазепином и в течение 28 дней после прекращения лечения.

В соответствии с национальными рекомендациями (Клиническое руководство FSRH: Взаимодействие лекарственных средств с гормональной контрацепцией), женщины, принимающие карбамазепин, должны предпочтительно перейти на метод контрацепции, на который не влияют препараты индукторы (например, медьсодержащие ВМС и левоноргестрел-высвобождающие ВМС или инъекции только депо-прогестагена).

Фертильность

Поступали очень редкие сообщения о нарушении мужской фертильности и/или аномальном сперматогенезе.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Способность пациента, который принимает Мезакар[®], к быстрой реакции может быть нарушена (особенно в начале терапии или в период подбора дозы) вследствие медицинского состояния, приводящего к приступам и побочным реакциям, включая головокружение, сонливость, атаксию, диплопию, нарушенную аккомодацию и нечеткое зрение. Поэтому при управлении автомобилем или работе с другими механизмами пациенту следует быть осторожным.

Передозировка

Симптомы

Признаки и симптомы передозировки проявляются со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также другими побочными реакциями.

Центральная нервная система: угнетение функций ЦНС; дезориентация, сниженный уровень сознания, сонливость, агитация, галлюцинации, кома; размытое зрение, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, исходная гиперрефлексия, поздняя гипорефлексия; судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, снижение и повышение артериального давления, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки, вызванные остановкой сердца.

Желудочно-кишечный тракт: рвота, задержка эвакуации пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки.

Опорно-двигательный аппарат: случаи рабдомиолиза, обусловленные токсическим воздействием карбамазепина.

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия, задержка жидкости; водная интоксикация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным с действием антидиуретического гормона.

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

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Первоначально лечение должно основываться на клиническом состоянии пациентов, в некоторых случаях показана госпитализация.

Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки.

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, применение активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, тщательная коррекция нарушений водно-электролитного баланса.

Особые рекомендации

Рекомендуется проведение гемоперфузии угольными сорбентами. Гемодиализ является эффективным способом лечения передозировки карбамазепином. Возможно повторное усиление симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после ее начала, что обусловлено замедленным всасыванием карбамазепина.

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, д. 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