

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
12.04.2017 № 424
Регистрационное удостоверение
№ UA/9832/03/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
29.08.2022 № 1547

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения лекарственного препарата

МЕЗАКАР®
(MEZACAR®)

Состав:

действующее вещество: карбамазепин (carbamazepine);

5 мл суспензии содержат карбамазепина 100 мг;

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

Лекарственная форма. Суспензия оральная.

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

Фармакотерапевтическая группа.

Противоэпилептические средства. Код АТХ N03A F01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Карбамазепин проявляет противоэпилептическую, нейротропную и психотропную активность. Как *противосудорожное средство* карбамазепин эффективен при парциальных приступах (простых и комплексных) с вторичной генерализацией и без неё; генерализованных тонико-клонических судорожных приступах, а также при комбинации указанных типов приступов. Механизм действия карбамазепина выяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны слишком возбужденных нервных волокон, ингибирует возникновение повторных нейрональных разрядов и снижает синаптическое проведение возбуждающих импульсов. Установлено, что главным механизмом действия препарата является предотвращение повторного образования натрийзависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах путем блокады натриевых каналов. Противосудорожное действие препарата в основном обусловлено снижением высвобождения глутамата и стабилизацией мембран нейронов, тогда как антиманиакальный эффект может быть обусловлен угнетением метаболизма дофамина и норадреналина.

При применении карбамазепина как монотерапии пациентам с эпилепсией (особенно детям) было отмечено психотропное действие, которое частично проявлялось положительным влиянием на симптомы тревожности и депрессии, а также снижением раздражительности и агрессивности. По данным некоторых исследований, влияние карбамазепина на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависело от дозы и было или

сомнительным, или отрицательным. В ходе других исследований было отмечено положительное влияние карбамазепина на показатели, которые характеризуют внимание, способность к обучению и запоминанию.

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

Подтверждено, что как *психотропное средство* препарат эффективен при аффективных нарушениях, а именно: для лечения острых маниакальных состояний, для поддерживающего лечения биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как монотерапия, так и в комбинации с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития).

Фармакокинетика.

Всасывание.

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

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

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

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

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

Распределение

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

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

Биотрансформация

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

Было определено, что цитохром P450 3A4 является основной изоформой, ответственной за образование карбамазепин-10,11-эпоксида из карбамазепина. Человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза была определена как фермент, ответственный за образование производного 10,11-трансдиола из карбамазепина-10,11-эпоксида. 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан является вторичным метаболитом этого пути. После однократного приема

дозы карбамазепина около 30% обнаруживается в моче как конечные продукты эпоксидного пути.

Другие важные пути биотрансформации карбамазепина приводят к различным моногидроксилированным соединениям, а также N-глюкурониду карбамазепина, который образуется UGT2B7.

Выведение

Полувыведение неизмененного карбамазепина составляет в среднем примерно 36 часов после однократного приема дозы, после повторного введения период полувыведения в среднем составляет лишь 16-24 часов (аутоиндукция печеночной монооксигеназной системы) в зависимости от продолжительности лечения. У больных, которые получают одновременное лечение другими ферментозависимыми препаратами (например, фенитоином, фенобарбиталом), период полувыведения в среднем составляет 9-10 часов.

Средний период полувыведения 10,11-эпоксидного метаболита в плазме крови составляет приблизительно 6 часов после однократного приема дозы эпоксида.

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

Показатели пациентов.

Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрация карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активный метаболит) составляет около 30% уровня карбамазепина.

Особенности фармакокинетики в отдельных группах пациентов.

Дети. Из-за усиленного выведения карбамазепина детям для поддержания терапевтической концентрации могут потребоваться более высокие дозы карбамазепина (в мг/кг), чем взрослым.

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

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

Клинические характеристики.

Показания.

Эпилепсия: генерализованные тонико-клонические и парциальные судорожные приступы.

Пароксизмальная боль при невралгии тройничного нерва.

Профилактика маниакально-депрессивных психозов у пациентов в случае отсутствия терапевтического эффекта у них от препаратов лития.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к карбамазепину или к подобным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам), или к любому другому компоненту препарата.

Атриовентрикулярная блокада.

Угнетение костного мозга в анамнезе.

Печеночная порфирия (например, острая интермиттирующая порфирия, смешанная порфирия, поздняя порфирия кожи) в анамнезе.

Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, который катализирует образование активного метаболита карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 или ингибиторов эпоксидгидролазы с карбамазепином может вызывать повышение концентрации карбамазепина или карбамазепина-10,11-

эпоксида в плазме крови соответственно, что, в свою очередь, может приводить к развитию побочных реакций. Дозировку препарата Мезакар®, суспензия оральная, необходимо соответственно корректировать и/или контролировать её уровни в плазме крови. Одновременное применение индукторов CYP3A4 может усиливать метаболизм карбамазепина, что приводит к потенциальному снижению концентрации карбамазепина в плазме крови и терапевтического эффекта. Подобным образом прекращение приема индуктора CYP3A4 может снижать скорость метаболизма карбамазепина, что приводит к повышению уровня карбамазепина в плазме крови.

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

Человеческая микросомальная эпоксид-гидролаза представляет собой фермент, ответственный за образование 10,11-трансдиол-производных из карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное назначение ингибиторов человеческой микросомальной эпоксид-гидролазы может привести к повышению концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови.

Противопоказанные комбинации препаратов.

Препарат Мезакар®, суспензию оральную, противопоказано применять одновременно с ингибиторами МАО, перед началом применения препарата необходимо прекратить прием ингибитора МАО (как минимум за 2 недели или раньше, если это позволяет состояние пациента).

Препараты, которые могут повышать уровень карбамазепина в плазме крови.

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может приводить к появлению побочных реакций (таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), то дозировку препарата Мезакар®, суспензия оральная, необходимо соответственно корректировать и/или контролировать его уровни в плазме крови при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

Анальгетики, противовоспалительные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен.

Андрогены: даназол.

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

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

Противоэпилептические: стирипентол, вигабатрин.

Противогрибковые средства: азолы (например итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол).

Пациентам, которые получают лечение вориконазолом или итраконазолом, можно рекомендовать альтернативные противоэпилептические средства.

Антигистаминные препараты: лоратадин, терфенадин.

Антипсихотические препараты: оланзапин, локсапин, кветиапин.

Противотуберкулезные препараты: изониазид.

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

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид.

Сердечно-сосудистые препараты: дилтиазем, верапамил.

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

Миорелаксанты: оксибутинин, дантролен.

Антиагрегантные препараты: тиклопидин.

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

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

Поскольку повышение уровня карбамазепина (carbamazepine)-10,11-эпоксида в плазме крови может привести к побочным реакциям (например, головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), дозу препарата Мезакар®, суспензия оральная, следует

соответственно откорректировать и/или контролировать его уровень в плазме крови при одновременном применении с веществами, описанными ниже.

Противоэпилептические средства: кветиапин, прогабид, вальпроевая кислота, вальноктамид, вальпромид, примидон, бриварацетам.

Препараты, которые могут снижать уровень карбамазепина в плазме крови.

Может быть необходима коррекция дозы препарата Мезакар®, суспензия оральная, при одновременном применении с нижеприведенными препаратами.

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

Противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин.

Противотуберкулезные препараты: рифампицин.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин, аминофиллин.

Дерматологические препараты: изотретиноин.

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

Мефлохин может проявлять антагонистические свойства касаясь противоэпилептического эффекта карбамазепина. Соответственно дозу Мезакар®, суспензия оральная, необходимо откорректировать.

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

Влияние препарата Мезакар®, суспензия оральная, 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 дозировки нижеприведенных препаратов в соответствии с клиническими требованиями.

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

Антибиотики: доксициклин, рифабутин.

Антикоагулянты: пероральные антикоагулянты (например, варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан).

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

Противорвотные: апрепитант.

Противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосукцимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид. Во избежание интоксикации фенитоином и субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендуется откорректировать концентрацию фенитоина в плазме крови до 13 мкг/мл, перед тем как добавлять карбамазепин в схему лечения. Сообщалось как о повышении уровня фенитоина в плазме крови вследствие действия карбамазепина, так и о его снижении, и о единичных случаях увеличения уровня мефенитоина в плазме крови.

Противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол, кетоконазол. Пациентам, которые получают лечение вориконазолом или итраконазолом, могут быть рекомендованы альтернативные противоэпилептические средства.

Антигельминтные препараты: празиквантел, альбендазол.

Противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимул.

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

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

Анксиолитики: алпразолам, мидазолам.

Бронходилататоры или противоастматические препараты: теофиллин.

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

Сердечно-сосудистые препараты: блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридина), например, фелодипин, дигоксин, хинидин, пропранолол, 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, которые содержат эстрогены и/или прогестероны (следует рассмотреть альтернативные методы контрацепции); бупренорфин, гестринон, тиболон, торемифен, миансерин, сертралин.

Комбинации препаратов, которые требуют отдельного рассмотрения.

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

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

Одновременное применение карбамазепина и препаратов лития может вызывать усиление нейротоксичности даже при условии терапевтических уровней лития в плазме крови. Одновременное применение карбамазепина с метоклопрамидом или нейролептиками (галоперидол, тиоридазин) может привести к усилению побочных реакций со стороны нервной системы.

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

Карбамазепин может антагонизировать эффекты недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). Может возникнуть необходимость повышения доз этих препаратов, а пациенты нуждаются в пристальном мониторинге из-за возможности более быстрого, чем ожидается, завершения нейромышечной блокады.

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

Одновременное применение карбамазепина с пероральными антикоагулянтами прямого действия (ривароксабаном, дабигатраном, апиксабаном, эдоксабаном) может привести к снижению концентрации пероральных антикоагулянтов прямого действия в плазме крови и, таким образом, к повышению риска тромбоза. Следовательно, если совместное применение является необходимым, пациенты должны находиться под тщательным контролем на предмет появления признаков и симптомов тромбоза.

Влияние на серологические исследования.

Карбамазепин может дать ложноположительный результат относительно концентрации перфеназина, определенной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-анализа).

Карбамазепин и 10,11-эпоксид могут дать ложноположительный результат относительно концентрации трициклических антидепрессантов, определенных методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа.

Особенности применения.

Мезакар®, суспензию оральную следует назначать только под медицинским присмотром, только после критической оценки соотношения польза/риск и при условии тщательного мониторинга за пациентами с нарушениями со стороны сердца, печени или почек, с

побочными реакциями (в анамнезе) со стороны крови при применении других препаратов и с прерванными курсами терапии карбамазепином.

Рекомендуется проведение общего анализа мочи и определение уровня азота мочевины в крови в начале и с определенной периодичностью во время терапии. Мезакар®, суспензия оральная, проявляет легкую антихолинергическую активность, поэтому пациентов с повышенным внутриглазным давлением следует предупредить и проконсультировать относительно возможных факторов риска.

Следует помнить о возможной активации скрытых психозов, а относительно пациентов пожилого возраста – о возможной активации спутанности сознания и тревожном возбуждении.

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

Гематологические эффекты.

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

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

Пациентов и их родных следует проинформировать о ранних признаках токсичности терапии карбамазепином и симптомах возможных нарушений со стороны крови, кожи и печени. Пациента следует предупредить, что в случае появления таких реакций как жар, ангина, кожные высыпания, язвы в полости рта, синяки, которые легко возникают, точечные кровоизлияния или геморрагическая пурпура, следует немедленно обратиться к врачу. Если количество лейкоцитов или тромбоцитов значительно снижается во время терапии, состояние пациента необходимо тщательно контролировать и проводить постоянный общий анализ крови. Лечение препаратом Мезакар®, суспензия оральная, необходимо прекратить, если у пациента развивается лейкопения, которая является серьезной, прогрессирующей или сопровождается клиническими проявлениями, например лихорадкой или болью в горле. Применение препарата Мезакар®, суспензия оральная, следует прекратить при появлении признаков угнетения функции костного мозга.

Периодически или часто отмечается временное или устойчивое понижение количества тромбоцитов или белых клеток крови в связи с приемом карбамазепина. Однако для большинства этих случаев подтверждена их временность, и они не свидетельствуют о развитии апластической анемии или агранулоцитоза. До начала терапии карбамазепина и периодически во время ее проведения следует проводить анализ крови, включая определение количества тромбоцитов (а также, возможно, количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина).

Функция почек.

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

Функция печени.

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

Некоторые лабораторные показатели функционального состояния печени у пациентов, которые принимают карбамазепин, могут выходить за пределы нормы, в частности гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ). Это, вероятно, происходит из-за индукции печеночных

ферментов. Индукция ферментов может также приводить к умеренному повышению уровня щелочной фосфатазы. Такое повышение функциональной активности печеночного метаболизма не является показанием для отмены карбамазепина.

Тяжелые побочные реакции со стороны печени при применении карбамазепина наблюдаются очень редко. В случае возникновения симптомов нарушения функции печени или острого активного заболевания печени необходимо срочно обследовать пациента, а лечение препаратом Мезакар®, суспензия оральная, приостановить до получения результатов обследования.

Суицидальные мысли и поведение.

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

Серьезные дерматологические реакции.

Серьезные дерматологические реакции, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН или синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона (ССД), при применении карбамазепина возникают очень редко. Пациенты с серьезными дерматологическими реакциями могут нуждаться в госпитализации, поскольку эти состояния могут угрожать жизни и иметь летальный характер. Большинство случаев развития ССД/ТЭН отмечается в течение первых нескольких месяцев лечения карбамазепином. По оценкам, эти дерматологические реакции возникают у 1-6 из 10000 новых пациентов в странах с населением преимущественно белой расы, однако риск в некоторых азиатских странах может быть в 10 раз выше. При развитии симптомов, которые свидетельствуют о тяжелых дерматологических реакциях (например, ССД, синдром Лайелла/ТЭН), прием препарата Мезакар®, суспензия оральная, следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

Фармакогеномика.

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

Связь с (HLA)-B*1502.

Ретроспективные исследования у пациентов-китайцев этнической группы Хан продемонстрировали выраженную корреляцию между кожными реакциями ССД/ТЭН, связанными с карбамазепином, и наличием у этих пациентов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), аллеля (HLA)-B*1502. Распространенность этого аллеля HLA-B*1502 варьируется от 2 % до 12 % у пациентов-китайцев этнической группы Хан и составляет приблизительно 8 % в Таиланде. Большая частота сообщений о развитии ССД характерна для некоторых стран Азии (таких как Тайвань, Малайзия и Филиппины), где среди населения превалирует аллель (HLA)-B*1502. Количество носителей этого аллеля среди населения Азии составляет более 15 % на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии, приблизительно 10% – в Тайване, почти 4 % – в Северном Китае, приблизительно от 2% до 4% – в Южной Азии (включая Индию) и менее 1 % – в Японии и Корее. Распространение аллеля (HLA)-B*1502 является незначительным среди европейских, африканских народов, среди коренного населения Америки и латиноамериканского населения.

У тех пациентов, которые рассматриваются как такие, кто генетически принадлежит к группам риска, перед началом лечения препаратом Мезакар®, суспензия оральная, следует проводить тестирование на присутствие аллеля (HLA)-B*1502. Если анализ пациента на присутствие аллеля (HLA)-B*1502 дает положительный результат, то лечение препаратом Мезакар®, суспензия оральная, начинать не следует, кроме случаев, когда отсутствуют другие варианты терапевтического лечения. Пациенты, которые прошли обследование и

получили отрицательный результат относительно (HLA)-B*1502, имеют низкий риск развития ССД, хотя очень редко такие реакции еще возможны.

В настоящее время из-за отсутствия данных точно неизвестно, у всех ли лиц южно-восточного азиатского происхождения существуют риски.

Аллель (HLA)-B*1502 может быть фактором риска развития ССД/ТЭН у пациентов-китайцев, которые получают другие противоэпилептические средства, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН. Таким образом, следует избегать применения других препаратов, которые могут быть связаны с возникновением ССД/ТЭН, пациентам, которые имеют аллель (HLA)-B*1502, если можно применять другую, альтернативную терапию. Обычно не рекомендуется проводить генетический скрининг пациентов тех национальностей, у представителей которых низкий коэффициент аллеля (HLA)-B*1502. Обычно не рекомендуется проводить скрининг больных, которые уже получают Мезакар®, суспензия оральная, поскольку риск возникновения ССД/ТЭН значительно ограничен первыми несколькими месяцами, независимо от присутствия в генах пациента аллеля (HLA)-B*1502.

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

Связь с (HLA)-A*3101.

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

Данные ретроспективного анализа у пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (ССД/ТЭН, DRESS, AGEP и макулопапулезная сыпь) у носителей аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина.

Распространенность этого аллеля может отличаться у разных этнических групп: приблизительно 2-5% у населения Европы, приблизительно 10 % – у японцев. Наличие аллеля HLA-A*3101 может повышать риск развития кожных реакций, вызванных приемом карбамазепина (в большинстве случаев менее серьезных) от 5,0% в общей популяции до 26,0% у представителей северноевропейского происхождения, тогда как его отсутствие в свою очередь может снижать риск с 5,0% до 3,8%.

Данных для рекомендации относительно проведения скрининга пациентов на наличие аллеля HLA-A*3101 перед началом лечения карбамазепином недостаточно.

Применять карбамазепин у пациентов европейского или японского происхождения с доказанным наличием аллеля HLA-A*3101 следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск.

Ограничение генетического скрининга

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

Другие дерматологические реакции.

Возможно развитие быстропроходящих и таких, которые не угрожают здоровью, легких дерматологических реакций, например изолированной макулярной или макулопапулезной экзантемы. Обычно они проходят через несколько дней или недель как при постоянном дозировании, так и после снижения дозы. Вместе с тем, поскольку ранние признаки более серьезных дерматологических реакций может быть очень сложно отличить от умеренных быстропроходящих реакций, пациенту следует находиться под тщательным наблюдением, чтобы немедленно прекратить применение препарата, если с его продолжением реакция ухудшится.

Наличие у пациента аллеля HLA-A*3101 связано с возникновением менее серьезных нежелательных реакций со стороны кожи на карбамазепин, таких как синдром

гиперчувствительности к противосудорожным средствам или незначительные высыпания (макулопапулезные высыпания).

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

Гиперчувствительность.

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

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

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

Пациентов с реакциями гиперчувствительности на карбамазепин необходимо проинформировать о том, что приблизительно 25-30 % таких пациентов также могут иметь реакции гиперчувствительности на окскарбамазепин. При применении карбамазепина и ароматических противоэпилептических препаратов (например, фенитоина, примидона и фенобарбитала) возможно развитие перекрестной гиперчувствительности.

Припадки.

Мезакар®, суспензию оральную, следует применять с осторожностью пациентам со смешанными припадками, которые включают абсансы (типичные или нетипичные). При таких обстоятельствах препарат может провоцировать припадки. В случае провоцирования припадков применение препарата Мезакар®, суспензия оральная, следует немедленно прекратить. Повышение частоты приступов возможно при переходе от пероральных форм препарата к суппозиториям.

Снижение дозы и отмена препарата.

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

Женщины репродуктивного возраста

Карбамазепин может причинить вред плоду при применении беременной женщиной. Пренатальное влияние карбамазепина может повысить риск серьезных врожденных пороков развития и других неблагоприятных последствий развития (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Если после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения не будет признано, что польза перевешивает риски, карбамазепин не следует применять женщинам репродуктивного возраста.

Женщины репродуктивного возраста должны быть полностью проинформированы про потенциальный риск для плода, если они принимают карбамазепин во время беременности.

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

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение двух недель после прекращения лечения. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к нарушению терапевтического эффекта гормональных контрацептивов, поэтому женщинам фертильного возраста следует проконсультироваться относительно использования других эффективных методов контрацепции (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Женщинам репродуктивного возраста следует проконсультироваться с врачом, как только она планирует беременность, чтобы обсудить переход на альтернативное лечение до зачатия и до прекращения контрацепции (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Женщинам репродуктивного возраста следует посоветовать немедленно обратиться к врачу, если она забеременела или считает, что может быть беременна, и принимает карбамазепин.

Эндокринные эффекты.

Сообщалось о прорывных кровотечениях у женщин, которые принимают карбамазепин и гормональные контрацептивы. Из-за индукции ферментов печени карбамазепин снижает эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщинам репродуктивного возраста, которые принимают Мезакар[®], суспензия оральная, следует использовать альтернативные методы контрацепции.

Пациентки, которые принимают Мезакар[®], суспензия оральная, и для которых гормональная контрацепция является необходимой, должны получать препарат, который содержит не менее 50 мкг эстрогена, или для таких пациенток следует рассмотреть возможность использования альтернативных негормональных методов контрацепции.

Мониторинг уровня препарата в плазме крови.

Несмотря на то, что корреляция между дозировкой и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и клинической эффективностью и переносимостью недостоверна, мониторинг уровня препарата в плазме крови может быть целесообразным в таких случаях: при внезапном повышении частоты приступов, проверке комплайенса пациента, в период беременности, в случае лечения детей; при подозрении на нарушение абсорбции, при подозреваемой токсичности, в случае применения более чем одного препарата.

Гипонатриемия.

Известны случаи развития гипонатриемии при применении карбамазепина. У пациентов с уже существующим нарушением функции почек, которое связано с пониженным уровнем натрия, или у пациентов с сопутствующим лечением лекарственными средствами, которые снижают уровень натрия (такими как диуретики, лекарственные средства, которые ассоциируются с неадекватной секрецией антидиуретического гормона), перед лечением следует определить уровень натрия в крови, далее – каждые 2 недели, затем – с интервалом в 1 месяц в течение первых 3 месяцев лечения или согласно клинической необходимости. Это касается, в первую очередь, пациентов пожилого возраста. Если наблюдается гипонатриемия по клиническим показаниям, следует ограничить количество потребления воды.

Гипотиреоидизм.

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы, в связи с этим необходимо увеличение дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы для пациентов с гипотиреоидизмом. Следует проводить мониторинг функции щитовидной железы для корректировки дозы заместительной терапии гормонами щитовидной железы.

Антихолинергические эффекты.

Карбамазепин проявляет умеренную антихолинергическую активность. Таким образом, пациенты с повышенным внутриглазным давлением и задержкой мочи должны находиться под пристальным наблюдением во время терапии.

Психические эффекты.

Следует помнить о вероятности активизации латентного психоза, у пациентов пожилого возраста – спутанности сознания или возбуждения.

Взаимодействие.

Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 или ингибиторов эпоксигидролазы с карбамазепином может вызвать побочные реакции (повышение концентрации карбамазепина или карбамазепина-10,11 эпоксида в плазме соответственно). Рекомендуется соответствующая корректировка дозы карбамазепина и/или мониторинг уровня препарата в плазме крови.

Одновременное применение индукторов CYP3A4 с карбамазепином может снизить плазменные концентрации карбамазепина и его терапевтический эффект, при этом прекращение приема индукторов CYP3A4 может привести к повышению плазменных концентраций карбамазепина. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина.

Карбамазепин является мощным индуктором изофермента CYP3A4 и других ферментных печеночных систем первой и второй фазы метаболизма лекарственных средств, и при одновременном применении с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенток детородного возраста следует предупредить, что одновременное применение карбамазепина с гормональными контрацептивами может негативно влиять на эффективность последних. При использовании препарата Мезакар[®], суспензия оральная, следует рассмотреть возможность применения альтернативных негормональных методов контрацепции (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Применение в период беременности и кормления грудью»).

Применение пациентам пожилого возраста.

Учитывая медикаментозные взаимодействия и разную фармакокинетику противоэпилептических препаратов, пациентам пожилого возраста дозы препарата Мезакар[®], суспензия оральная, следует подбирать с осторожностью.

Падение.

Лечение карбамазепином может быть связано с развитием атаксии, головокружения, сонливости, артериальной гипотензии, спутанности сознания или вялости (см. «Побочные реакции»), что может привести к падению и, соответственно, к переломам или другим травмам. Для пациентов с заболеваниями, состояниями или при приеме лекарственных средств, которые усиливают эти состояния, следует регулярно проводить полную оценку рисков развития падения при продолжительном лечении карбамазепином.

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

Вспомогательные вещества.

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Общий риск, связанный с применением противоэпилептических лекарственных средств (ПЭС)

Всем женщинам репродуктивного возраста, которые принимают противоэпилептическую терапию, и особенно женщинам, которые планируют беременность, и беременным женщинам, следует предоставлять медицинские советы относительно потенциального риска для плода, вызванного и судорогами, и противоэпилептическим лечением.

Следует избегать внезапного прекращения лечения ПЭС, поскольку это может привести к возникновению судорог, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка.

Если это возможно, для лечения эпилепсии во время беременности отдается предпочтение монотерапии, поскольку терапия с несколькими ПЛС может быть связана с более высоким риском врожденных пороков развития.

Риски, связанные с карбамазепином

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Пренатальное влияние карбамазепина может повысить риски врожденных пороков развития и других неблагоприятных последствий развития. Влияние карбамазепина во время беременности связано с частотой серьезных пороков развития в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, частота которой составляет 2–3%. Сообщалось о таких пороках развития, как дефекты нервной трубки плода, черепно-лицевые дефекты, такие как расщепление губы/неба, сердечно-сосудистые пороки развития, гипоспадия, гипоплазия пальцев и другие аномалии, которые затрагивают разные системы организма плода, у матери, которая применяла карбамазепин во время беременности. Рекомендуются специализированное антенатальное наблюдение за этими пороками развития. Сообщалось о нарушении нервного развития среди детей, рожденных женщинами с эпилепсией, которые во время беременности применяли карбамазепин по отдельности или в комбинации с другими ПЛС. Исследования, связанные с риском развития расстройств нервной системы у детей, которые во время беременности получали карбамазепин, противоречивы и риск нельзя исключить.

Если после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения не будет признано, что польза превышает риски, карбамазепин не следует применять женщинам во время беременности. Женщина должна быть полностью проинформирована и понимать риски приема карбамазепина во время беременности.

Данные свидетельствуют о том, что риск возникновения пороков развития при применении карбамазепина может зависеть от дозы. Если на основе тщательной оценки польза/риск и альтернативный вариант лечения не подходит, и лечение карбамазепином продолжается, следует применять монотерапию и наиболее низкую эффективную дозу карбамазепина и рекомендуется контролировать уровни в плазме крови. Концентрацию в плазме можно поддерживать в нижней части терапевтического диапазона от 4 до 12 мкг/мл при условии поддержания контроля над судорогами.

Сообщалось, что некоторые ПЛС, такие как карбамазепин, снижают уровень фолатов в сыворотке крови. Этот дефицит может способствовать повышению частоты врожденных пороков плода у матери с эпилепсией. До и во время беременности рекомендуется принимать фолиевую кислоту. Для предупреждения нарушений сворачивания крови у ребенка также рекомендуется давать витамин K1 матери в течение последних недель беременности, а также новорожденным.

Если женщина планирует забеременеть, до зачатия и до прекращения контрацепции следует приложить всех усилий, чтобы перейти на соответствующее альтернативное лечение. Если женщина забеременела во время приема карбамазепина, ее следует направить к специалисту, чтобы повторно оценить метод лечения и рассмотреть альтернативные варианты.

Женщины репродуктивного возраста

Карбамазепин не следует применять женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда потенциально польза/риск превышает альтернативные варианты лечения. Женщина должна быть полностью информирована и понимать потенциальный риск для плода при приеме карбамазепина во время беременности, поэтому важно планировать беременность заранее. Перед началом лечения карбамазепином следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность у женщин репродуктивного возраста.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время и после прекращения лечения в течение двух недель. Из-за индукции ферментов карбамазепин может привести к нарушению терапевтического эффекта гормональных контрацептивов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), поэтому женщинам репродуктивного

возраста следует проконсультироваться относительно применения других эффективных методов контрацепции. Следует использовать по крайней мере один эффективный метод контрацепции (например, внутриматочный) или две дополнительные формы контрацепции, включая барьерный метод. При выборе метода контрацепции следует оценивать индивидуальные обстоятельства, вовлекая пациентку в обсуждение.

Новорожденные.

С целью профилактики нарушений свертывания крови у новорожденных рекомендуется назначать витамин К₁ женщине в течение последних недель беременности и новорожденному ребенку.

Известны несколько случаев судорог и/или угнетения дыхания у новорожденных, несколько случаев рвоты, диареи и/или нарушения аппетита у новорожденных, которые связывают с применением карбамазепина и других противосудорожных препаратов матерью. Эти реакции могут быть проявлениями неонатального синдрома отмены.

Кормление грудью.

Карбамазепин проникает в грудное молоко (25-60 % концентрации в плазме крови). Преимущества грудного вскармливания с отдаленной вероятностью развития побочных эффектов у младенца следует тщательно взвесить. Матери, которые получают карбамазепин, могут кормить грудью при условии, что младенец наблюдается относительно развития возможных побочных реакций (например, чрезмерной сонливости, аллергических кожных реакций). Поступило несколько сообщений о развитии холестатического гепатита у тех новорожденных, которые подверглись воздействию карбамазепина в антенатальный период или во время кормления грудью. Поэтому за новорожденными, которые находятся на грудном вскармливании и матери которых получают терапию карбамазепином, следует тщательно наблюдать на случай развития нежелательных эффектов со стороны печени и желчевыводящих путей.

Фертильность.

Очень редко сообщалось о случаях нарушения фертильности у мужчин и/или об отклонении от нормы показателей сперматогенеза.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Способность пациента, который принимает карбамазепин, к быстрой реакции (особенно в начале терапии или в период подбора дозы) может снижаться как вследствие судорог, вызванных заболеванием, так и вследствие побочных эффектов, связанных с применением препарата Мезакар®, суспензия оральная, таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушение аккомодации и нарушение зрения. Поэтому при управлении автомобилем или работе с другими механизмами пациенту следует быть осторожным.

Способ применения и дозы.

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

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

Обычно доза делится на 2-3 приема.

Поскольку максимальный уровень концентрации карбамазепина во время приема препарата в виде суспензии выше по сравнению с аналогичной дозой препарата в таблетированной форме, рекомендуется начинать прием суспензии с низких доз и постепенно их увеличивать (во избежание побочных реакций со стороны ЦНС, таких как головокружение и сонливость). При замене таблетированной формы препарата на суспензию следует применять ту же дозу, но ее нужно разделить на меньшие разовые дозы и соответственно увеличить количество приемов.

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

Эпилепсия.

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

Взрослые.

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

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети.

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

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

Для разного возраста рекомендуются нижеприведенные суточные дозы (таблица 1).

Таблица 1.

<i>Возраст</i>	<i>Суточная доза, мг</i>	<i>Суточная доза, мл</i>
До 1 года	100-200 мг	5-10 мл
От 1 до 5 лет	200-400 мг	10-20 мл
От 5 до 10 лет	400-600 мг	20-30 мл
От 10 до 15 лет	600-1000 мг	30-50 мл
Старше 15 лет	800-1200 мг	40-60 мл

Для разного возраста рекомендуются нижеприведенные максимальные суточные дозы (таблица 2).

Таблица 2.

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

При возможности противоэпилептические средства необходимо назначать отдельно (в виде монотерапии), но при использовании в составе политерапии рекомендуется такой же режим растущего дозирования. При назначении Мезакар®, суспензии оральной, дополнительно к текущей противоэпилептической терапии дозу препарата постепенно следует повышать, не меняя дозы текущего(их) применяемого(ых) противоэпилептического(их) препарата(ов) или,

в случае необходимости, корректируя её (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Невралгия тройничного нерва.

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

Пациенты пожилого возраста

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

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

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

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

Особенные группы пациентов

Нарушение функции почек/печени

Нет данных относительно фармакокинетики карбамазепина у пациентов с нарушением функции почек или печени.

Дети.

Суспензию оральную Мезакар® можно принимать детям с рождения.

Передозировка.

Симптомы. Симптомы и жалобы, которые возникают при передозировке, обычно отражают поражение центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также побочные реакции на препарат, указанные в разделе «Побочные реакции».

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

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия, иногда – артериальная гипертензия, нарушение проводимости с расширением комплекса QRS; синкопе, связанное с остановкой сердца, которое сопровождается потерей сознания.

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

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

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипергидратация, обусловленная эффектом карбамазепина, сходным по действию с антидиуретическим гормоном.

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

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

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

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

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось об эффективности гемодиализа и перитонеального диализа при передозировке карбамазепином. Необходимо учитывать возможность повторного усиления симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после её начала, что обусловлено замедленным всасыванием препарата.

Побочные реакции.

В начале лечения карбамазепином или при применении слишком большой начальной дозы препарата, или при лечении пациентов пожилого возраста возникают часто или нечасто определенные типы нежелательных реакций, например, со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, общая усталость, диплопия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) или аллергические кожные реакции.

Дозозависимые нежелательные реакции обычно проходят в течение нескольких дней как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие нежелательных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня активного вещества в плазме крови и распределить суточную дозу препарата на более мелкие (например, на 3–4) отдельные дозы. Побочные реакции возникали с такой частотой: очень часто ($> 1/10$) часто ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные случаи.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения; часто – тромбоцитопения, эозинофилия; редко – лимфоаденопатия, лейкоцитоз; очень редко – агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластная анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: редко – мультиорганный гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией; признаками, которые напоминают лимфому; артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и синдромом исчезновения желчных протоков (деструкция и исчезновение внутрипеченочных желчных

протоков), которые встречаются в разных комбинациях. Могут быть нарушения со стороны других органов (например, печени, легких, почек, поджелудочной железы, миокарда, толстой кишки); очень редко – асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

Со стороны эндокринной системы: часто – отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, подобного действию антидиуретического гормона, что в единичных случаях приводит к гипергидратации, которая сопровождается летаргией, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и неврологическими расстройствами, судорогами, дезориентацией, ухудшением восприятия, нарушением зрения или энцефалопатией (синдром нарушения секреции антидиуретического гормона, SIADH); очень редко – повышение уровня пролактина крови, которое сопровождается или не сопровождается такими проявлениями, как галакторея, гинекомастия, нарушение метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомалации/остеопорозу; в отдельных случаях – повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды.

Со стороны обмена веществ и нарушения питания: редко – дефицит фолатов, снижение аппетита; очень редко – острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя порфирия кожи); неизвестно – гипераммониемия.

Психические расстройства: редко – галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивность, ажитация, спутанность сознания; очень редко – активация психоза.

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

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

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

Со стороны сердца и сосудов: редко – нарушение внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или артериальная гипотензия; очень редко – брадикардия, аритмии, атриовентрикулярная блокада с синкопе, циркуляторный коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболия (например, эмболия сосудов легких), васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – реакции гиперчувствительности со стороны легких, которые характеризуются лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

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

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто – повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции фермента печени), которое обычно не имеет клинического значения; часто – повышение уровня щелочной фосфатазы крови; нечасто – повышение уровня трансаминаз; редко – гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типов, синдром исчезновения желчных путей, желтуха; очень редко – гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.

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

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

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

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

Зарегистрированы очень редкие сообщения о нарушении мужской фертильности и/или нарушении сперматогенеза.

Общие нарушения: очень часто – общая слабость.

Отклонение результатов лабораторных и инструментальных исследований: очень часто – повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вызванное индукцией печеночных ферментов), которое обычно не имеет клинической значимости, часто – увеличение уровня щелочной фосфатазы в крови, нечасто – увеличение уровня трансаминаз, очень редко – увеличение внутриглазного давления, увеличение уровня холестерина в крови (в том числе увеличение уровней липопротеинов высокой плотности и триглицеридов), увеличение уровней триглицеридов в крови, изменение показателей функции щитовидной железы: снижение уровня L-тироксина (свободного тироксина (FT₄), тироксина (T₄), трийодтироксина (T₃)) и повышение уровня тиреостимулирующего гормона (TSH), что, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями; увеличение уровня пролактина в крови, гипогаммаглобулинемия.

Травмы, отравления и осложнения процедур: падения (лечение карбамазепином вызывало атаксию, головокружение, сонливость, гипотензию, состояние спутанности сознания, седативный эффект) (см. раздел «Особенности применения»)

Побочные реакции на основании спонтанных сообщений (частота неизвестна).

Информация о нижеприведенных побочных реакциях была получена при пострегистрационном применении препарата из спонтанных сообщений и публикаций. Поскольку сообщения спонтанны, невозможно установить точное количество пациентов и достоверно оценить частоту возникновения побочных реакций, поэтому их частоту классифицируют как «неизвестно».

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

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

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: колит.

Со стороны иммунной системы: медикаментозное высыпание с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной и костной ткани: переломы.

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

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать контролировать соотношение польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности и заявителю через форму обратной связи на вебсайте: <https://kusum.ua/pharmacovigilance/>.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

После первого открытия флакона препарат хранить не более 4 недель.

Упаковка.

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

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

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

Дата последнего пересмотра.

29.08.2022 № 1547