”MA'QULLANGAN”
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
”Dori vositalari tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartizatsiyasi davlat markazi ”
Davlat unitar korxonasi
”15”.12.2017 г. N 7

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
КАРБАМАЗЕПИН
CARBAMAZEPINUM

Препаратнинг савдо номи: Карбамазепин
Таъсир этувчи моддалар (МНН): карбамазепин (carbamazepine)
Дори шакли: ичга қабул қилиш учун таблеткалар
Таркиби:
Бир таблетка қуйидагиларни сақлайди:
фаол модда: карбамазепин – 200 мг;
ёрдамчи моддалар: микрокристалл целлюлоза, натрий кармеллозаси, магний стеарати, аэросил 200.
Описание: думалоқ, икки томонлама қаварик, оқ ёки деярли оқ рангли, бир томонида рискали; ҳидсиз таблеткалар.
Фармакотерапевтик гуруҳи: тутқаноққа қарши препарат.
АТХ коди: N03AF01.

Фармакологик хусусиятлари
Карбамазепин дибензазепин ҳосиласидир. Препарат тутқаноққа қарши таъсири билан бир қаторда нейротроп ва психотроп таъсирга ҳам эга. Таъсир механизми ҳаракат потенциалини юзага келтирувчи натрий каналларининг блокланиши билан боғлиқ, бу ўта кўзғалган нейронларнинг мембраналарини тўғрилашиши, нейронларнинг кўп сонли разрядланиши юзага келишини ингибиция қилиниши ва импульси синаптик ўтказилишини пасайишига олиб келади. Тутқаноққа қарши таъсири асосан нейронларнинг мембранасини тўғрилашиши ва глутаматни ажралиб чиқишини камайиши, кўзғатувчи нейромедиатор аминокислота глутаматнинг фааллигини камайиши билан боғлиқ. МНТ нинг пасайган тиришиш бўсағасини оширади, шу тарика, тутқанок хуружи ривожланиши хавфини камайтиради. Шахснинг эпилептик ўзгаришини бартараф қилади, ва натижада беморларнинг коммуникабеллигини оширади ва уларнинг ижтимоий реабилитациясига ёрдам беради.
Фармакокинетикаси
Сўрилиши
Ичга қабул қилинганидан кейин карбамазепин нисбатан секин бўлсада, деярли тўлиқ сўрилади. Бир марта қабул қилинганидан кейин максимал концентрациясига (C_{max}) 12 соатдан кейин эришилади.
Тақсимланиши
Карбамазепинни плазма оқсиллари билан боғланиши 75% ни ташкил қилади. Карбамазепиннинг она сутидаги концентрацияси, унинг қон плазмасидаги миқдоридан 25-60% ни ташкил қилади. Карбамазепин йўлдош тўсиғи орқали киради.
Метаболизми
Карбамазепин жигарда асосан эпоксид йўли билан метаболизмга учрайди, натижада асосий метаболитлари – 10,11-трансдиолҳосиласи ва унинг глюкурон кислотаси билан конъюгати ҳосил бўлади. Карбамазепинни карбамазепин-10,11-эпоксидга биотрансформациясини таъминловчи асосий изофермент CYP3A4 ҳисобланади.
Чиқарилиши
Препарат бир марта ичга қабул қилинганидан кейин ўзгармаган карбамазепиннинг ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) ўртача тахминан 36 соатни (25-65 соат), препаратни такрор қабул қилишлардан кейин эса даволашнинг давомийлигига боғлиқ ҳолда – ўртача 5-36 соатни (жигарнинг монооксигеназ тизимини аутоиндукцияси натижасида) ташкил қилади. Карбамазепин ичга бир марта қабул қилинганидан кейин, қабул қилинган дозанинг 72% сийдик билан ва 28% - ахлат билан чиқарилади.

Қўлланилиши
-Тутқанок: иккиламчи йўйилган, тонико-клоник, парциал тиришишларни назорат қилиш.
-Уч шоҳли нерв невралгияси.
-Литий билан даволаб бўлмайдиган беморларда зўрайишларни олдини олиш мақсадида биполяр аффектив бузилишларни тутиб турувчи даволаш.

Қўллаш усули ва дозалари
Карбамазепинни овқатланиш вақтида, овқатдан кейин ва овқатланишлар орасида оз миқдордаги сув билан қабул қилиш мумкин.
Тутқаноқда имкони борича, Карбамазепинни монотерапия шаклида буюриш керак. Даволаш катта бўлмаган суткалик дозадан бошланади ва уни оптимал самарага эришилгунигача аста-секин оширилади. Препаратнинг оптимал дозасини танлаш учун қон плазмасида фаол модданинг миқдорини аниқлаш керак: у 4 дан 12 мкг/мл гача ораликда бўлиши керак. Карбамазепинни мавжуд бўлган тутқаноққа қарши даволашга қўшиш ҳолларида, буни аста-секин амалга ошириш керак, бунда қўлланаётган препаратларнинг дозаси ўзгартирилмайди ёки зарурати бўлса тузатилади.
Катталар учун Карбамазепиннинг бошланғич дозаси ҳар 12 ёки 24 соатда 100-200 мг ни ташкил қилади.
Препаратни яхши ўзлаштиришилишда кейинги 2 хафта давомида дозани 0,8 дан 1,2 г гача самарани бир маромда ушлаб турувчи суткалик дозага эришилгунигача аста-секин суткада 100-200 мг га ошириш мумкин. Айрим беморларга Карбамазепиннинг суткада 2 г ни ташкил қилувчи дозаси талаб қилиниши мумкин.
Болалар учун самарани бир маромда ушлаб турувчи дозалар суткада 10-20 мг/кг ни (бир неча қабулга) ташкил қилади. Муқобил, боланинг ёшига қараб: **1 ёшгача бўлган болаларга** суткада 100-200 мг бир ошириладиган, **1 ёшдан 5 ёшгача бўлган болаларга** – суткада 200-400 мг; **5 ёшдан 10 ёшгача бўлган болаларга**–суткада 400-600 мг; **10 ёшдан 15 ёшгача бўлган болаларга** – суткада 0,6-1 г.
Карбамазепиннинг суткалик дозасини препаратни ўзлаштирилишига қараб 2-4 қабулга (ҳар 6-12 соатда) бўлиш керак.
Уч шоҳли нерв невралгиясида Карбамазепиннинг бошланғич дозаси 100 мг ни ташкил қилади, ҳар 12 ёки 24 соатда (айрим беморларга юқорироқ дозалар талаб қилиниши мумкин). Уни оғриқ ҳисси йўқ бўлгунигача аста-секин оширилади: одатда 2-4 қабулга (баъзи беморларга – суткада 1,6 г гача) бўлинган суткада 400-800 мг дозагача, сўнгра минимал самарани бир маромда ушлаб турувчи дозагача камайтирилади.
Биполяр бузилишларни олдини олиш учун бошланғич доза бир неча қабулга бўлинган суткада 400 мг ни ташкил қилади. Сўнгра доза суткада 1,6 г гача аста-секин оширилади. Самарани бир маромда ушлаб турувчи доза суткада 400-600 мг ни ташкил қилади.
Тутқаноққа қарши препаратларнинг ўзаро таъсири ва турли фармакокинетикасини ҳисобга олиб, **кекса ёшли пациентларда** Карбамазепиннинг дозасини эҳтиёткорлик билан танлаш керак.

Ножўя таъсирлари
Марказий ва периферик нерв тизими томонидан: жуда тез-тез, даволашни бошида – бош айланиши, атаксия, уйқучанлик, умумий ҳолсизлик; тез-тез – бош оғриғи, диплопия, аккомодацияни бузилиши (масалан, кўришни ҳиралашиши); баъзида – аномал беихтиёрий ҳаракатлар; нистагм; кам ҳолларда – орофациал дискинезия, кўзни ҳаракатланишини бузилишлари, нуткни бузилиши, хореоатетоид бузилишлар, периферик неврит, парестезиялар, мушак кучсизлиги ва парез симптомлари.
Руҳият томонидан: кам ҳолларда – галлюцинацияар (кўрув ва эшитув), депрессия, иштаҳани йўқолиши, безовталик, агрессив хулқ-атвор, кўзғалиш, дезориентация.
Аллергик реакциялар: жуда тез-тез – тери аллергик реакциялари, эшакеми, баъзида – эксфолиатив дерматит, эритродермия; кам ҳолларда – тери силисимон синдром, қичишиш; жуда кам ҳолларда – Стивенс-Джонсон синдроми, токсик эпидермал некролиз.
Дерматологик реакциялар: жуда кам ҳолларда – фотосезувчанлик, кўп шаклли ва тугунли эритема, тери пигментациясини бузилиши, пурпура, акне, тер ажралиши кучайиши, сочларни тўкилиши.
Қон яратиш тизими томонидан: жуда тез-тез – лейкопения; тез-тез – тромбоцитопения, эозинофилия; кам ҳолларда – лейкоцитоз, лимфоаденопатия, фолат кислотасининг танкислиги; жуда кам ҳолларда – агранулоцитоз, апластик камқонлик, ҳақиқий эритроцитар аплазия, мегалобласт камқонлик, ўткир ўзгариб турувчи порфирия, ретикулоцитоз ва эҳтимол гемолитик камқонлик.
Жигар томонидан: жуда тез-тез – гамма-глутамилтрансфераза миқдорини ошиши, бу одатда клиник аҳамиятга эга эмас; тез-тез – ишқорий фосфотаза миқдорини ошиши; баъзида – трансаминазалар миқдорини ошиши; кам ҳолларда – холестатик, паренхиматоз (гепатоцеллюляр) ёки аралаш турдаги гепатит, сариқлик; жуда кам ҳолларда – гранулематоз гепатит, жигар етишмовчилиги.
Меъда-ичак йўллари томонидан: жуда тез-тез – кўнгил айниши, қусиш; тез-тез – оғизни қуриши; баъзида – диарея ёки қабзият, корин оғриғи; жуда кам ҳолларда – глоссит, стоматит, панкреатит.
Юқори сезувчанлик реакциялари: иситма билан секинлашган тур, тери тошмалари, васкулит, лимфаденопатия, артралгия, анафилактик реакция, ангионевротик шиш. **Юқорида кўрсатилган ўта юқори сезувчанлик реакциялари пайдо бўлганида препаратни қўллашни тўхтатиш керак.**
Юрак-қон томир тизими томонидан: кам ҳолларда – юрак ички ўтказувчанликни бузилиши; артериал гипертензия ва гипотензия; жуда кам ҳолларда – брадикардия, аритмиялар, ҳушдан кетиш билан атриовентрикуляр блокада, коллапс, димланган юрак етишмовчилиги, ишемик касаллигини зўрайиши, тромбофлебит, тромбоэмболик синдром.
Эндокрин тизими ва моддалар алмашинуви томонидан: тез-тез – шишлар, суюқликни тутилиб қолиши, тана вазнини ошиши, антидиуретик гормони таъсирига ўхшаш самара натижасида гипонатриемия ва плазма осмолярлигини пасайиши, бу айрим ҳолларда летаргия, қусиш, бош оғриғи, дезориентация ва неврологик бузилишлар билан кечувчи суюлтириш гипонатриемиясига олиб келади; жуда кам ҳолларда – галакторея, гинекомастия ёки кўринишлар билан кечувчи ёки кечмайдиган пролактин миқдорини ошиши; қалқонсимон бези фаолиятининг кўрсаткичларини ўзгариши – L-тироксин (FT4, T4, T3) даражасини пасайиши ва тиретроп гормонининг даражасини ошиши, бу одатда клиник кўринишлар билан кечмайди; суяк тўқимасининг метаболизмини бузилиши (қон плазмасида кальций ва 25-OH-холекальциферол даражасини пасайиши), бу остеомаляцияга олиб келади; аҳоҳида ҳолларда – холестерин, шу жумладан юқори зичликдаги липопротеид холестерини ва триглицеридларнинг концентрациясини ошиши.
Сийдик-таносил тизими томонидан: жуда кам ҳолларда – интерстициал нефрит, буйрак етишмовчилиги, буйраклар фаолиятини бузилиши (масалан, альбуминурия, гематурия, олигурия, мочевинани ошиши/азотемия), тез-тез сийиш, сийдикни тутилиши, жинсий фаолиятни бузилиши/ импотенция.
Сезги аъзолари томонидан: жуда кам ҳолларда – таъм билишни бузилиши, кўз гавҳарини ҳиралашиши, конъюнктивит, эшитишни бузилиши; қулоқларда шовқин, гиперакузия, гипоакузия, товуш баландлигини қабул қилишни ўзгариши.
Суяк-мушак тизими томонидан: жуда кам ҳолларда – артралгиялар, мушакда оғриқ ёки тиришишлар.
Нафас тизими томонидан: жуда кам ҳолларда – иситма, ҳансираш, пневмонит ёки пневмония билан характерланувчи ўпкалар томонидан ўта юқори сезувчанлик реакциялари.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар
-Карбамазепинга ёки кимёвий жиҳатдан яқин бўлган дори препаратларига (масалан, трициклик антидепрессантлар), шунингдек препаратнинг бошқа компонентларига юқори сезувчанлик.
-Атриовентрикуляр блокада.
-Анамнездаги суяк кўмигида қон яратилишини бостирилиши ҳоллари ёки ўткир ўзгариб турувчи порфирия ҳақида хабарларнинг мавжудлиги.
-МАО ингибиторлари билан мажмуада (трициклик антидепрессантлар билан структур ўхшашлик) қўллаш мумкин эмас.
Карбамазепинни буюришдан олдин МАО ингибиторлари камида 2 хафта ёки клиник ҳолат йўл қўйса ундан ҳам кўпроқ муддат олдин бекор қилиниши керак.

Дориларнинг ўзаро таъсири
Карбамазепинни CYP3A4 ингибиторлари билан бир вақтда қўллаш, плазмада карбамазепиннинг концентрациясини ва ножўя самараларнинг ривожланишини ошишига олиб келиши мумкин. CYP3A4 индукторлари билан бирга қўллаш Карбамазепиннинг метаболизмини тезлашишига ва натижада плазмада карбамазепиннинг концентрациясини пасайишига олиб келиши мумкин.
Верапамил, дилтиазем, декстропропоксифен, вилоксазин, флуоксамин; эҳтимол – циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (катталарда фақат юқори дозаларда); нефазодон, макролид антибиотиклари (масалан, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин); азоллар (масалан, итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, грейпфрут шарбати, вирус протеазаси ингибиторлари (ОИВ-инфекцияни даволашда, масалан, ритонавир) плазмада карбамазепиннинг миқдорини оширади. Шунинг учун ножўя самараларини (бош айланиши, уйқучанлик, атаксия, диплопия) ривожланиши туфайли, Карбамазепиннинг дозасини тўғрилаш ва/ёки қон плазмасида карбамазепиннинг миқдорини назорат қилиш керак.
Фенобарбитал, фенитоин, примидон, прогабид ёки теофиллин, метсуксимид, фенсуксимид, рифампицин, цисплатин ёки доксирубицин ва маълумотлар бир-бирига қисман тўғри келмасада, эҳтимол клоназепам, вальпроат кислотаси ёки вальпромид, окскарбазепин, далачой сақловчи ўсимликларда олинадиган препаратлар плазмада карбамазепиннинг даражасини пасайтиради. Бошқа томондан, вальпроат кислотаси, вальпромид ва примидон фармакологик фаол метаболити – карбамазепин-10,11-эпоксиднинг плазмадаги концентрациясини ошириши ҳақида маълумотлар бор. Фелбамат билан бир вақтда буюрилганда зардобда карбамазепинэпоксиднинг концентрациясини ошиши ва фелбаматнинг концентрациясини пасайиши билан боғлиқ бўлган зардобда карбамазепиннинг концентрациясини камайиши мумкин.
Карбамазепин баъзи препаратларнинг плазмадаги концентрациясини камайтириши, самараларини пасайтириши ёки умуман йўқ қилиши мумкин. Қуйидаги препаратларнинг дозаларини тузатиш талаб қилиниши мумкин: клобазам, клоназепам, этосуксимид, примидон, вальпроат кислотаси, алпразолам, кортикостероидлар (масалан, преднизолон, дексаметазон); циклоспорин, доксициклин, фелодипин, галоперидол, имипрамин, метадон, перорал контрацептив воситалари (контрацепциянинг муқобил усулларини танлаш керак), теофиллин, перорал антикоагулянтлар (варфарин, фенпрокумон, дикумарол), фелбамат, ламотриджин, зонисамид, тиагабин, топирамат, трициклик антидепрессантлар (масалан, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клозапин, окскарбазепин, ОИВ-инфекциясини даволашда қўлланадиган протеаза ингибиторлари (индинавир, ритонавир, саквинавир), кальций каналларининг блокаторлари (дигидропиридинлар гуруҳи, масалан, фелодипин), итраконазол, левотироксин, мидазолам, оланзапин, эстрогенлар ва/ёки прогестерон сақловчи препаратлар, празиквантел, рисперидон, трамадол, зипразидон.
Карбамазепин парацетамол (ацетаминофен) билан бирга қўлланганида парацетамолнинг биокираолишлиги пасайиши мумкин.
Карбамазепин ва литий ёки метоклопрамидни, шунингдек Карбамазепин ва нейролептик воситаларни (галоперидол, тиоридазина) мажмуавий қўллаш, хатто қон плазмасида фаол моддаларнинг терапевтик концентрацияларида ҳам ноҳуш неврологик реакцияларнинг сонини ошишига олиб келиши мумкин.
Карбамазепин айрим диуретик воситалари (гидрохлортиазид, фуросемид) билан бир вақтда қўллаш гипонатриемияга олиб келиши мумкин.
Карбамазапин кутбсизлантирмайдиган мушак релаксантларнинг (масалан, панкурония) самараларига каршилик кўрсатиши мумкин. Дориларнинг бундай мажмуасини қўллаш ҳолларида қўрсатилган миорелаксантларнинг дозасини ошириш зарурати пайдо бўлиши мумкин; пациентларни диққат билан кузатишни амалга ошириш керак, чунки миорелаксантларнинг таъсири кутилганидан тезроқ тугаши мумкин.

Махсус кўрсатмалар
Карбамазепин қон яратиш тизими томонидан ўзгаришларга олиб келиши мумкин: тромбоцитлар ёки лейкоцитлар сонини камайиши, агранулоцитоз ва апластик анемия, даволаш вақтида қоннинг назоратли таҳлилини ўтказиш керак. Суяк кўмигининг аҳамияти бостирилишини белгилари аниқланганида Карбамазепинни бекор қилиш керак.Кучсиз ифодаланган тери реакцияларида, масалан кўпчилик ҳолларда транзитор ҳисобланган ва оғир бўлмаган алоҳида жойлашган ёки макуло-папулез экзантемада, препаратнинг дозасини камайтириш талаб қилинади. Оғир дерматологик реакциялар, масалан, Стивенс-Джонсон синдроми ёки Лайелла синдроми ривожланганида препаратни дархол бекор қилиш талаб қилинади.
Тутқаноқ хуружининг аралаш шакллари, шу жумладан абсанслар (типик ва атипик) бўлган беморларда Карбамазепинни қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, чунки ушбу барча ҳолларда Карбамазепин хуружларни кучайишини чақириши мумкин.
Карбамазепинни буюришдан олдин ва даволаш жараёнида, айниқса анамнезида жигар касалликлари бўлган пациентларда, шунингдек кекса ёшли пациентларда жигар фаолиятини текшириш керак. Мавжуд бўлган жигар фаолиятини бузилиши ёки жигарнинг фаол касаллиги пайдо бўлиши ҳолларида, Карбамазепинни дарҳол бекор қилиш керак.
Карбамазепин билан даволашдан олдин ва даволаш жараёнида мунтазам сийдикни умумий тахлили ва қонда мочевина миқдорини текшириш тавсия қилинади.
Карбамазепинни кучсиз антихолинергик фаалликкка эгалиги сабабли, кўз ички босимини доимий назорат қилиш керак.
Перорал контрацептивлар ва Карбамазепин бир вақтда қўлланганида микросомал ферментларнинг индукцияси натижасида перорал контрацептивларнинг терапевтик самараси пасайиши мумкин. Шунинг учун туғиш ёшидаги аёллар Карбамазепин билан даволаш даврида ҳомиладорликдан сақланишнинг муқобил усулларини қўллашлари керак.
Карбамазепин қабул қилишни бирдан тўхтатиш тутқаноқ хуружларини қўзғатиши мумкин. Карбамазепин билан даволашни бирдан тўхтатишнинг зарурати бўлганида, тутқаноғи бўлган беморларда уни вена ичига ёки ректал юборилиадиган диазепамни ёки вена ичига юборилиадиган фенитоинни йўлдош буюриш билан, тутқаноққа қарши бошқа препарат билан алмаштириш талаб қилинади.
Карбамазепин бошқа психотроп воситалар каби алкогольни ўзлаштирилишини пасайтириши мумкин. Шунинг учун пациентга алкогольни истеъмол қилишдан воз кечиш тавсия қилинади.
Ҳомиладорлик ва эмизиш даври
Ҳомиладорликда Карбамазепин билан даволашни аҳоҳида эҳтиёткорлик билан амалга ошириш керак.
Туғиш ёшидаги аёлларда Карбамазепинни имкони борича монотерапия кўринишида қўллаш керак, чунки ҳомиланинг туғма нуқсонлари монотерапияга қараганда мажмуали тутқаноққа қарши даволашда юқори. Тутқаноққа қарши препаратлар ҳомиладорликда фолат кислотаси танқислигини кучайтириши сабабли, ҳомиладорлик вақтида фолат кислотасини қўшимча қабул қилиш тавсия қилинади. Янги туғилган чақалоқларда қоновчликни олдини олиш мақсадида, ҳомиладорликнинг охирги хафталарида аёлларга, шунингдек янги туғилган чақалоқларга K_1 витаминини буюриш тавсия қилинади.
Карбамазепин она сути билан чиқарилади. Шунинг учун Карбамазепин билан даволашни давом эттириш шароитида, эмизишнинг афзаллиги ва бўлиши мумкин бўлган ноҳуш оқибатларни таққослаш керак.
Автотранспортни ҳайдаш ва механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири
Даволаш жараёнида психомотор реакцияларнинг тезлигини секинлашиши кузатилади. Буни диққатни юқори жамлаш ва психомотор реакцияларнинг тезлигини талаб қилувчи потенциал хавфли фаолият турлари билан шуғулланувчи шахслар ҳисобга олишлари керак.

Дозани ошириб юборилиши
Симптомлари: кўнгил айниши, қусиш, диарея, оғирроқ ҳолатларда – тиришишлар бўлиши мумкин.
Даволаш: меъдани ювиш ва симптоматик даволаш тавсия қилинади.

Чиқарилиш шакли
50 таблетка сақловчи картон ўрам (10 таблеткадан 5 блистер).

Сақлаш шароитлари ва муддатлари
Намликдан ва ёруғликдан ҳимояланган жойда, $15^{o}C$-$25^{o}C$ ҳароратда сақлансин
Препаратни болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати
3 йил.
Яроқлилик муддати тугаганидан кейин ишлатилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби
Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи
“АРПИМЕД” МЧЖ
Арманистон Республикаси, Котайки марз, Абовян ш., 2-чи мкр, 19 уй
Тел.: 374 (222) 21703, 21740; факс: 374 (222) 21924
Эл.почта: management@arpimed.am
Эл.манзил: www.arpimed.am

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:
“Согдафарм” МЧЖ
Ўзбекистон Республикаси, 140107, Самарқанд ш., М. Хайдаров кўч. 29
Тел.: + 0 366 234 05 16

"ОДОБРЕНО"
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
Государственное унитарное предприятие
"Государственный центр экспертизы и
стандартизации лекарственных средств,
изделий медицинского назначения
и медицинской техники"
"15".12.2017 г. N 7

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КАРБАМАЗЕПИН CARBAMAZEPINUM

Торговое название препарата: Карбамазепин
Действующее вещество (МНН): карбамазепин(carbamazepine)
Лекарственная форма: таблетки
Состав:
Одна таблетка содержит:
активное вещество: карбамазепин – 200 мг;
вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, натрия кармеллоза, магния стеарат, аэросил 200.
Описание: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне; без запаха.
Фармакологическая группа: противоэпилептический препарат.
Код АТХ: N03AF01.

Фармакологические свойства
Карбамазепин является дибензазепиновым производным. Наряду с противоэпилептическим, препарат обладает также нейротропным и психотропным действием. Механизм действия связан с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации мембран перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Противосудорожное действие в основном обусловлено стабилизацией мембран нейронов и снижением высвобождения глутамата, уменьшением активность возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата. Повышает сниженный судорожный порог ЦНС и, таким образом, уменьшает риск развития эпилептического приступа. Устраняет эпилептические изменения личности и, в конечном счете, повышает коммуникабельность больных и способствует их социальной реабилитации.
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь карбамазепин абсорбируется почти полностью, хотя и относительно медленно. После однократного приема максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 12 ч.
Распределение
Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 75%. Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60% от уровня его в плазме крови. Карбамазепин проникает через плацентарный барьер.
Метаболизм
Карбамазепин метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути, в результате чего образуются главные метаболиты - 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является CYP3A4.
Выведение
После однократного приема препарата внутрь период полувыведения ($T_{1/2}$) неизмененного карбамазепина составляет в среднем около 36 ч (25-65 ч), а после повторных приемов препарата - в среднем 5-26 ч (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени), в зависимости от длительности лечения. После однократного приема внутрь карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% - с калом.

Показания к применению
-Эпилепсия: контролирование вторичных генерализованных, тонико-клонических, парциальных судорог.
-Невралгия тройничного нерва.
-Поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений у больных, невосприимчивых к литию.

Способ применения и дозы
Карбамазепин можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости.
При ***эпилепсии*** в тех случаях, когда это возможно, Карбамазепин следует назначать в виде монотерапии. Лечение начинают с применения небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Для подбора оптимальной дозы препарата необходимо определение уровня активного вещества в плазме крови: она должна быть в пределах от 4 до 12 мкг/мл. В том случае, когда Карбамазепин добавляют к уже имеющейся противоэпилептической терапии, это следует делать постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, коррегируют.
Для **взрослых** начальная доза Карбамазепина составляет по 100-200мг, каждые 12 или 24 ч.
При хорошей переносимости препарата в течение последующих 2-х недель дозу можно постепенно увеличивать на 100-200мг в сутки до достижения поддерживающей суточной дозы от 0.8 до 1.2г. Некоторым больным может потребоваться доза **Карбамазепин**а, составляющая 2г в сутки.
Для **детей** поддерживающие дозы составляют 10-20мг/кг/сут (в нескольких приемов).
Альтернативно, в зависимости от возраста ребенка: **детям до 1 года** назначают 100 - 200мг/сутки, **детям от 1 года до 5 лет** – 200 - 400мг/сутки, **детям от 5 до 10 лет** – 400 - 600мг/сутки, **детям от 10 до 15 лет** – 0.6-1г/сутки.
Суточную дозу Карбамазепина необходимо разделить на 2-4 приема (каждые 6-12 ч), в зависимости от переносимости препарата.
При ***невралгии тройничного нерва*** начальная доза Карбамазепина составляет 100мг, каждые 12 или 24 ч (хотя некоторым больным могут потребоваться более высокие дозы). Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений: обычно до дозы 400-800мг/сутки, разделенные на 2-4 приема (для некоторых больных – до 1.6г/сутки), затем постепенно понижают до минимальной поддерживающей.
Для ***профилактики биполярных расстройств*** начальная доза составляет 400 мг/сутки, разделенная на несколько приемов. Затем дозу медленно повышают до 1.6г/сутки. Поддерживающая доза составляет 400-600мг/сутки.
Учитывая лекарственное взаимодействие и различную фармакокинетику противоэпилептических препаратов, **пациентам пожилого возраста** дозы Карбамазепина следует подбирать с осторожностью.

Побочные действия
Со стороны центральной и периферической нервной системы: очень часто, в начале лечения - головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации (например, затуманивание зрения); иногда - аномальные непроизвольные движения; нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи, хореоатетоидные расстройства, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость и симптомы пареза.
Со стороны психики: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, возбуждение, дезориентация.
Аллергические реакции: очень часто - аллергические кожные реакции, крапивница, иногда - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - волчаночноподобный синдром, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
Дерматологические реакции: очень редко - фоточувствительность, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, усиление потоотделения, выпадение волос.
Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лейкоцитоз, лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, острая перемежающаяся порфирия, ретикулоцитоз и, возможно, гемолитическая анемия.
Со стороны печени: очень часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение уровня щелочной фосфатазы; иногда - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; иногда - диарея или запор, боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.
Реакции повышенной чувствительности: замедленного типа с лихорадкой, кожные высыпания, васкулит, лимфаденопатия, артралгии, анафилактическая реакция, ангионевротический отек. ***При возникновении указанных выше реакций гиперчувствительности применение препарата следует прекратить.***
Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - нарушения внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко - брадикардия, аритмии, атриовентрикулярная блокада с обмороками, коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболический синдром.
Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к гипонатриемии разведения, сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - повышение уровня пролактина, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как галакторея, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение уровня L-тироксина (FT4, T4, T3) и повышение уровня тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-OH-холекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомаляции; в отдельных случаях - повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов.
Со стороны мочеполовой системы: очень редко - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/импотенция.
Со стороны органов чувств: очень редко - нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, конъюнктивит; расстройства слуха; шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.
Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги.
Со стороны дыхательной системы: очень редко - реакции гиперчувствительности со стороны легких, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам), а также к другим компонентам препарата.
- Атриовентрикулярная блокада.
- Наличие в анамнезе эпизодов подавления костномозгового кроветворения или сведений об острой перемежающейся порфирии.
- Комбинация с ингибиторами МАО (структурное сходство с трициклическими антидепрессантами). Перед назначением Карбамазепина ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок.

Лекарственные взаимодействия
Одновременное применение Карбамазепина с ингибиторами CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме и развитию побочных эффектов. Совместное применение индукторов CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма Карбамазепина и, следовательно, к снижению концентрации карбамазепина в плазме.
Верапамил, дилтиазем, декстропропоксифен, вилоксазин, флуоксетин, флувоксамин; возможно - циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых только в высоких дозах); нефазодон, макролидные антибиотики (например, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин); азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы (при терапии ВИЧ-инфекции, например, ритонавир) повышают уровень карбамазепина в плазме. Поэтому, из-за развития побочных эффектов (головокружение, сонливость, атаксия, диплопия), требуется коррекция дозы Карбамазепина и/или регулярный контроль уровня карбамазепина в плазме крови.
Фенобарбитал, фенитоин, примидон, прогабид или теофиллин, метсуксимид, фенсуксимид, рифампицин, цисплатин или доксорубицин и, хотя данные частично противоречивы, возможно клоназепам, вальпроевая кислота или вальпромид, окскарбазепин, растительные препараты, содержащие зверобой, снижают уровень карбамазепина в плазме. С другой стороны, имеются сообщения о том, что вальпроевая кислота, вальпромид и примидон повышают плазменную концентрацию фармакологически активного метаболита - карбамазепина-10,11-эпоксида. При одновременном назначении с фелбаматом возможно уменьшение концентрации карбамазепина в сыворотке, связанное с повышением концентрации карбамазепина-эпоксида, и снижение концентрации фелбамата в сыворотке.
Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме, уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты некоторых препаратов. Может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: клобазам, клоназепам, этосуксимид, примидон, вальпроевая кислота, алпразолам, кортикостероиды (например, преднизолон, дексаметазон); циклоспорин, дигоксин, доксициклин, фелодипин, галоперидол, имипрамин, метадон, пероральные контрацептивные средства (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теофиллин, пероральные антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон, дикумарол), фелбамат, ламотриджин, зонисамид, тиагабин, топирамат, трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клозапин, окскарбазепин, ингибиторы протеазы, применяемые при терапии ВИЧ-инфекции (индинавир, ритонавир, саквинавир), блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридинов, например, фелодипин), итраконазол, левотироксин, мидазолам, оланзапин, препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон, празиквантел, рисперидон, трамадол, зипразидон.
При совместном применении Карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) возможно снижение биодоступности последнего.
Комбинированное применение Карбамазепина и лития или метоклопрамида, а также Карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций, даже при терапевтических концентрациях активных веществ в плазме крови. Одновременное применение Карбамазепина с некоторыми диуретическими средствами (гидрохлоротиазидом, фуросемидом) может привести к гипонатриемии.
Карбамазепин может противодействовать эффектам недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). В случае применения такой комбинации лекарств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует осуществлять внимательное наблюдение за пациентами, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов.

Особые указания
Так как Карбамазепин может привести к изменениям со стороны кроветворной системы: снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов, агранулоцитоз и апластическая анемия, в течение лечения следует проводить контрольный анализ крови. При выявлении признаков значительного угнетения костного мозга Карбамазепин следует отменить.
При слабо выраженных кожных реакциях, например, изолированной макулярной или макуло-папулезной экзантеме, которые в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми, требуется снижение дозы препарата. При развитии тяжелых дерматологических реакций, например, синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайела, требуется немедленная отмена препарата.
Следует соблюдать осторожность при применении Карбамазепина у больных со смешанными формами эпилептических припадков, включая абсансы (типичные и атипичные), так как во всех этих случаях Карбамазепин может вызвать усиление приступов.
Перед назначением Карбамазепина 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 Карбамазепин следует немедленно отменить.
Перед началом лечения Карбамазепином и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и уровня мочевины в крови.
Так как Карбамазепин обладает слабой антихолинергической активностью, необходим постоянный контроль внутриглазного давления.
При одновременном применении пероральных контрацептивов и Карбамазепина возможно снижение терапевтического эффекта первых вследствие индукции микросомальных ферментов. Поэтому женщинам детородного возраста в период лечения Карбамазепином следует применять альтернативные методы предохранения от беременности.
Внезапное прекращение приема Карбамазепина может спровоцировать эпилептические приступы. При необходимости резкого прерывания лечения Карбамазепином больным эпилепсией требуется его замена другим противоэпилептическим препаратом с сопутствующим назначением диазепама, вводимого в/в или ректально, или фенитоина, вводимого в/в.
Карбамазепин, так же, как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя.
Беременность и кормления грудью
Лечение Карбамазепином эпилепсии при беременности следует осуществлять с особой осторожностью. У женщин детородного возраста Карбамазепин следует, по возможности, применять в качестве монотерапии, поскольку частота врожденных аномалий плода при комбинированной противоэпилептической терапии выше, чем при монотерапии. Так как противоэпилептические препараты увеличивают дефицит фолиевой кислоты при беременности, рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты во время беременности. С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности, а также новорожденным рекомендуется назначать витамин K_1.
Карбамазепин выделяется с грудным молоком. Поэтому следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии Карбамазепином.
Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами
В период лечения наблюдается замедление скорости психомоторных реакций. Это необходимо учитывать лицам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка
Симптомы: возможны тошнота, рвота, диарея, в более тяжелых случаях – судороги.
Лечение: Рекомендуется промывание желудка и симптоматическая терапия.

Форма выпуска
Картонная упаковка, содержащая 50 таблеток (5 блистеров по 10 таблеток).

Условия хранения
Хранить защищенном от влаги и света месте при температуре 15-25^{0}С.
Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель
ООО "АРПИМЕД"
Республика Армения, Котайки марз, г. Абовян, 2-ой мкр, дом 19
Тел.: 374 (222) 21703, 21740; Факс: 374 (222) 21924
Эл. почта: management@arpimed.am
Эл. адрес: www.arpimed.am

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан
ООО "Согдафарм"
Республика Узбекистан, 140107, г. Самарканд, ул. М. Хайдарова 29
Тел.: + 0 366 234 05 16