ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ТЕГРЕТОЛ® ЦР/TEGRETOL® CR
(информация для специалистов)

Регистрационный номер:

Торговое название: Тегретол® ЦР

Международное непатентованное название (МНН): карбамазепин/carbamazepin

Лекарственная форма:

таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой

Состав:

активное вещество: карбамазепин 200 мг, 400 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кармеллоза натрия, полиакрилата дисперсия 30% (Эудрагит Е 30 D), этилцеллюлозы водная дисперсия, тальк, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

оболочка: гипромеллоза, тальк, титана диоксид, касторовое масло (макрогола глицерилрицинолеат), железа оксид красный, железа оксид желтый.

Описание:

Таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 200 мг: кирпично-оранжевые, овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с риской на каждой стороне. На одной стороне маркировано "H/C" на другой - "CG".

Таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 400 мг: коричнево-оранжевые, овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с риской на каждой стороне. На одной стороне маркировано "ENE/ENE" на другой - "CG/CG".

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоэпилептическое средство.

АТХ КОД: N03 AF01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Карбамазепин, активное вещество препарата Тегретол ЦР, является производным дибензоазепина. Наряду с противоэпилептическим, препарат обладает также нейротропным и психотропным действием.

Механизм действия карбамазепина к настоящему времени объяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны перевозбужденных нейронов, подавляет серийные разряды нейронов и снижает синаптическую передачу возбуждающих импульсов. Вероятно, основным механизмом действия карбамазепина является предотвращение повторного возникновения в деполяризованных нейронах натрий-зависимых потенциалов действия за счет блокады «действие» - зависимых и потенциалзависимых натриевых каналов.

При использовании в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков), было отмечено психотропное действие препарата, включавшее положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. В отношении влияния препарата на когнитивные и психомоторные функции нет однозначных данных: в одних исследованиях был показан двоякий или негативный эффект, который зависел от дозы препарата, в других исследованиях было выявлено положительное влияние препарата в отношении внимания и памяти.

Как *нейротропное средство* препарат эффективен при ряде неврологических заболеваний. Так, например, при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва он предупреждает появление пароксизмальных болевых приступов.

При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки.

У больных несахарным диабетом препарат уменьшает диурез и чувство жажды.

Как *психотропное средство* препарат эффективен при аффективных расстройствах, а именно, при лечении острых маниакальных состояний, при поддерживающем лечении биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития), при приступах шизоаффективного психоза, при маниакальных приступах, где он применяется в комбинации с нейролептиками, а также при маниакально-депрессивном психозе с быстрыми циклами. Способность препарата подавлять маниакальные проявления может быть обусловлена угнетением обмена допамина и норадреналина.

Фармакокинетика

Всасывание.

После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, при приеме таблетированной формы всасывание происходит относительно медленно.

После приема внутрь (однократного или повторного) таблеток пролонгированного действия C_{max} достигается в пределах 24 ч, ее величина приблизительно на 25% меньше, чем в случае приема обычной таблетки. При приеме таблеток пролонгированного действия колебания концентрации карбамазепина в плазме достоверно меньше, при этом достоверного снижения минимального значения равновесной концентрации не отмечается. При приеме препарата в виде таблеток пролонгированного действия 2 раза в день колебания концентрации активного вещества в плазме весьма незначительные. Биодоступность активного вещества из таблеток пролонгированного действия примерно на 15% ниже, чем у других лекарственных форм препарата для приема внутрь.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина.

Равновесные концентрации карбамазепина в плазме достигаются в течение 1-2 недель. Время ее достижения индивидуально и зависит от степени аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукции другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, а также от состояния пациента до назначения терапии, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

Распределение и связывание с белками плазмы крови.

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

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Учитывая полную абсорбцию карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет 0.8-1.9 л/кг.

Метаболизм.

Карбамазепин метаболизируется в печени. Основным путем биотрансформации является эпоксидирование, в результате чего образуются основные метаболиты: 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром Р450 3А4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита - 9-гидроксиметил-10-карбамоилакридана.

Другой важный путь метаболизма карбамазепина – образование различных моногидроксилированных производных , а также N-глюкуронидов.

Выведение.

Период полувыведения неизмененного карбамазепина после однократного приема препарата внутрь составляет в среднем около 36 ч, а после повторных приемов препарата - в среднем 16-24 ч в зависимости от длительности лечения (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). Показано, что у пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие ферменты печени (например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 ч.

При приеме внутрь карбамазепин-10,11-эпоксида средний период его полувыведения составляет примерно 6 часов.

После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% с калом. Около 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита. После однократного приема внутрь 30% карбамазепина выводится с мочой в виде конечных продуктов эпоксидирования.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов.

У детей, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на кг массы тела, по сравнению со взрослыми.

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

Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени до настоящего времени не имеется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Эпилепсия
  - Сложные или простые парциальные эпилептические приступы (с потерей или без потери сознания) со вторичной генерализацией или без нее.
  - Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы. Смешанные формы эпилептических приступов.
- Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или ослабления клинических проявлений обострения.
- Синдром алкогольной абстиненции.
- Идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и атипичная). Идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.
- Болевой синдром при диабетической нейропатии.

- Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или к любому другому компоненту 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).

С осторожностью

В тех случаях, когда во время лечения отмечен низкий уровень числа лейкоцитов или тромбоцитов (или тенденция к их снижению), следует внимательно наблюдать за состоянием пациента и показателями развернутого клинического анализа крови. Если выявлены признаки значительного угнетения костного мозга, Тегретол ЦР должен быть отменен.

Тегретол ЦР следует немедленно отменить в том случае, если отмечаются признаки и симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций - например, синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла.

Следует соблюдать осторожность при применении Тегретола ЦР у больных со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс (типичный или атипичный), из-за возможного усиления приступов. Если это произойдет, препарат следует отменить.

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

Пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях сердца, печени, почек, побочных гематологических реакциях на другие лекарственные средства или об отмене ранее проводившегося лечения Тегретолом ЦР, препарат следует назначать только после тщательного анализа соотношения между ожидаемым эффектом лечения и возможным риском терапии, и при обеспечении внимательного и регулярного контроля.

Учитывая лекарственные взаимодействия и различную фармакокинетику противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы препарата следует подбирать с осторожностью.

Применение при беременности и в период лактации

Лечение Тегретолом ЦР беременных женщин, страдающих эпилепсией, должно осуществляться с особой осторожностью.

У женщин детородного возраста препарат следует, по возможности, назначать в качестве монотерапии, поскольку частота врожденных аномалий плодов, у женщин, получавших комбинацию противоэпилептических средств, выше, чем у тех, кто получал каждое из этих средств в виде монотерапии.

Следует назначать препарат в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации активного вещества в плазме крови.

В том случае, если женщина, получающая Тегретол ЦР, забеременела, или если необходимость назначения препарата возникает в период беременности, необходимо тщательно сопоставить ожидаемый эффект терапии и возможные осложнения, особенно в первые 3 месяца беременности.

Известно, что дети, рождающиеся у матерей, страдающих эпилепсией, чаще других предрасположены к нарушениям внутриутробного развития, включая пороки развития. Сообщалось о том, что карбамазепин, как и все основные противоэпилептические средства, способен повышать риск возникновения этих нарушений, хотя окончательного подтверждения этого, которое было бы получено в результате контролируемых исследований с применением препарата в качестве монотерапии, до настоящего времени не имеется. Имеются сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (spina bifida) и других врожденных аномалий: дефектов развития черепно-лицевых структур, сердечно-сосудистой и других систем органов. Пациенткам должна предоставляться информация о возможности повышения риска пороков развития и возможность пройти антенатальную диагностику.

Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Сообщалось о том, что противоэпилептические средства усиливают этот дефицит. Это может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей, рождающихся у женщин, принимающих противоэпилептические средства. Поэтому до и во время беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты.

С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности, а также новорожденным рекомендуется назначать витамин K_1.

Карбамазепин проникает в грудное молоко, концентрации в нем составляют 25-60% от уровня в плазме крови. Поэтому следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии Тегретолом ЦР. Матери, принимающие препарат, могут кормить своих детей грудью, но при условии, что за ребенком будет установлено наблюдение в отношении развития возможных побочных реакций (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций).

Описано несколько случаев эпилептических приступов и/или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали препарат одновременно с другими

противосудорожными средствами. Кроме того, сообщалось также о нескольких случаях рвоты, диареи и/или пониженного питания у новорожденных, матери которых получали Тегретол ЦР. Возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома отмены.

Способ применения и дозы

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

Препарат можно применять как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Таблетки пролонгированного действия (целую таблетку или половину, если так назначено врачом) следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Так как активное вещество высвобождается из таблеток пролонгированного действия медленно и постепенно, они назначаются 2 раза в день.

Учитывая, что Тегретол ЦР назначается 2 раза в сутки, оптимальную схему терапии определяет врач на основании приведенных рекомендаций.

Перевод больного с приема Тегретола в форме обычных таблеток на прием Тегретола ЦР таблеток пролонгированного действия. Клинический опыт показывает, что у некоторых больных при использовании таблеток пролонгированного действия может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата.

Учитывая лекарственные взаимодействия и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы препарата следует подбирать с осторожностью.

Эпилепсия

По возможности, препарат следует назначать в виде монотерапии.

Препарат обычно неэффективен при малых припадках (petit mal, абсанс) и миоклонических приступах.

Лечение начинают с применения небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта.

Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации активного вещества в плазме крови.

При добавлении Тегретола ЦР к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу Тегретола ЦР повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.

Для **взрослых** начальная доза карбамазепина составляет по 100-200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе по 400 мг 2-3 раза в сутки. Некоторым больным может потребоваться увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг.

Тегретол ЦР, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой, следует применять **у детей в возрасте 4 лет и старше.** У детей младше трех лет Тегретол предпочтительно применять в форме сиропа в связи с трудностями применения

твердых лекарственных форм у этой возрастной группы. У **детей в возрасте старше 4 лет** лечение может быть начато с применения 100 мг/сут; дозу повышают постепенно, на 100 мг в неделю.

Поддерживающие дозы: для детей устанавливают из расчета 10-20 мг/кг массы тела в сутки (в несколько приемов).

Возраст ребенка	Суточная доза
4-5 лет	200-400 мг
6-10 лет	400-600 мг
11-15 лет	600-1000 мг

Невралгия тройничного нерва

Начальная доза составляет 200-400 мг в сутки. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Затем дозу постепенно понижают до минимальной поддерживающей. Рекомендуемая начальная доза для пациентов пожилого возраста составляет по 100 мг 2 раза в сутки.

Синдром алкогольной абстиненции

Средняя доза составляет по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней доза может быть повышена (например, до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинают с применения препарата в комбинации с препаратами, оказывающими седативное и снотворное действия (например, с клометиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом может быть продолжено в виде монотерапии.

Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза

Средняя доза для взрослых составляет по 200 мг 2-3 раза в сутки. У детей доза препарата должна быть уменьшена в соответствии с возрастом и массой тела ребенка.

Болевой синдром при диабетической нейропатии

Средняя доза составляет по 200 мг 2-4 раза в сутки.

Острые маниакальные состояния и поддерживающее лечение аффективных (биполярных) расстройств

Суточная доза составляют 400-1600 мг. Средняя суточная доза - 400-600 мг (в 2-3 приема). При остром маниакальном состоянии дозу следует повышать довольно быстро. При поддерживающей терапии биполярных расстройств в целях обеспечения оптимальной переносимости каждое следующее повышение дозы должно быть небольшим, суточная доза увеличивается постепенно.

Побочное действие

При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: “очень часто” - ≥ 10%; “часто” - от ≥1% до <10%; “иногда” - от ≥0.1% до <1%; “редко” - от ≥0.01% до <0.1%; “очень редко” - <0.01%.

Определенные виды нежелательных реакций, например со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, чувство усталости, диплопия), желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения препаратом, при использовании чрезмерно высокой первоначальной дозы препарата или при лечении больных пожилого возраста.

Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать концентрацию активного вещества в плазме крови.

Психические нарушения: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации зрения (например, затуманивание зрения); иногда - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор /asterixis/, мышечная дистония, тики); нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоидные расстройства, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость, парез. Способность карбамазепина вызывать или способствовать развитию злокачественного нейролептического синдрома, особенно когда он назначается совместно с нейролептиками, остается невыясненной.

Со стороны кожи и ее придатков: очень часто - аллергические кожные реакции, крапивница, которая может быть значительно выраженной; иногда - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - волчаночноподобный синдром, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, светочувствительность, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос. Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом препарата остается неясной.

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.

Во время приема препарата может развиться агранулоцитоз и апластическая анемия. Однако, в связи с тем, что эти состояния возникают очень редко, трудно дать количественную оценку риска их возникновения. Известно, что суммарный риск развития агранулоцитоза в общей популяции, не получавшей лечения, составляет 4.7 случаев на 1 млн. населения в год, а апластической анемии - 2.0 случая на 1 млн. населения в год.

Со стороны печени: очень часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), 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 ЖКТ: очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; иногда - диарея или запор; редко - боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.

Реакции повышенной чувствительности: редко - мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка); очень редко - асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек.

При возникновении указанных выше реакций повышенной чувствительности применение препарата должно быть прекращено.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - нарушения внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко - брадикардия, аритмии, AV блокада с обмороками, коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболия.

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 водной интоксикации (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 (FT_4, T_4, T_3) 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; 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, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.

Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги.

Со стороны дыхательной системы: очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Передозировка

Передозировка проявляется обычно симптомами со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Симптомы

При передозировке возможны следующие симптомы и жалобы:

Центральная нервная система: угнетение функций ЦНС; дезориентация, сонливость, ажитация, галлюцинации, кома; затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия, иногда артериальная гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; остановка сердца и обмороки, вызванные остановкой сердца.

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

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

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

Лечение

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

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, применение активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к

отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторирование функций сердца, тщательная коррекция нарушений водно-электролитного баланса.

Особые рекомендации

При развитии артериальной гипотензии показано в/в введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца - лечение подбирают индивидуально; при развитии судорог - введение бензодиазепинов, например, диазепама или других противосудорожных средств, таких как фенобарбитал (с осторожностью из-за усиления угнетения дыхания), или паральдегида; при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) - ограничение введения жидкости и осторожное в/в введение 0,9% раствора хлорида натрия, что может способствовать предотвращению развития поражения головного мозга. Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза, гемодиализа и перитонеального диализа. Возможно повторное усиление симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после ее начала, что обусловлено замедленным всасыванием карбамазепина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Цитохром P4503A4 (CYP 3A4) является основным ферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение карбамазепина с ингибиторами CYP 3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов CYP 3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению его концентрации в плазме и, следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта препарата. Отмена одновременно принимаемых индукторов CYP 3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие, приводить к повышению уровней карбамазепина в плазме крови.

Препараты, которые могут повысить концентрацию 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, ингибиторы вирусной протеазы при терапии ВИЧ-инфекции (например, ритонавир).

Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может привести к возникновению побочных реакций (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корригировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина в плазме крови.

Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме:

фенобарбитал, фенитоин, примидон, прогабид или теофиллин, метсуксимид, фенсуксимид, рифампицин, цисплатин или доксорубицин и, хотя данные частично

противоречивы, возможно также клоназепам, вальпроевая кислота или вальпромид. Окскарбазепин, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). С другой стороны, имеются сообщения о том, что вальпроевая кислота, вальпромид и примидон повышают плазменную концентрацию фармакологически активного метаболита - карбамазепина-10,11-эпоксида. Следовательно, может потребоваться коррекция дозы Тегретола ЦР. При одновременном назначении с фелбаматом возможно уменьшение концентрации карбамазепина в сыворотке, связанное с повышением концентрации карбамазепина-эпоксида, при этом возможно снижение концентрации в сыворотке фелбамата.

Сообщалось, что изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида; в этом случае требуется мониторирование концентрации карбамазепина в плазме.

Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии

Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме или 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, саквиновир), блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридинов, например, фелодипин), итраконазол, левотироксин, мидазолам, олазапин, препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон, празиквантел, рисперидон, трамадол, ципразидон.

Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоина - повышаться (в редких случаях).

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При совместном применении карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) возможно снижение биодоступности последнего.

Известны сообщения об усилении гепатотоксичности, вызванной изониазидом, в тех случаях, когда он применялся одновременно с карбамазепином.

Комбинированное применение карбамазепина и лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации - даже при терапевтических концентрациях активных веществ в плазме крови).

Одновременное применение карбамазепина с некоторыми диуретическими средствами (гидрохлоротиазидом, фуросемидом) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями.

Карбамазепин может проявлять антагонизм действию недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует осуществлять внимательное наблюдение за пациентами, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов.

Сообщалось о возникновении у женщин кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись пероральные контрацептивы. Препарат может снижать терапевтический эффект пероральных контрацептивных препаратов вследствие индукции микросомальных ферментов.

Карбамазепин, так же как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим, пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя.

Совместный прием с грейпфрутовым соком может повысить уровень карбамазепина в плазме.

Особые указания

Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах.

Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако, в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять концентрацию железа в сыворотке крови.

Препарат должен применяться только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения.

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

Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и уровня мочевины в крови.

Слабо выраженные кожные реакции, например, изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема, в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми, обычно проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. Тем не менее, пациент должен находиться под наблюдением врача.

Препарат обладает слабой антихолинергической активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя.

К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза. Однако, причинная взаимосвязь этих нарушений с приемом препарата к настоящему времени не доказана.

Препарат может снизить эффективность лекарственных средств, содержащих эстрогены и/или прогестерон, поэтому женщинам детородного возраста в период лечения препаратом следует применять альтернативные методы предохранения от беременности.

Хотя взаимосвязь между дозой препарата, концентрацией карбамазепина в плазме крови, его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение концентрации карбамазепина может быть целесообразным в следующих ситуациях: при резком повышении частоты приступов, для того, чтобы проверить, принимает ли пациент препарат должным образом; во время беременности; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушения всасывания препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств.

Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо отменить препарат у больного эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама, вводимого внутривенно или ректально, или фенитоина, вводимого внутривенно).

Возможно развитие перекрестных реакций повышенной чувствительности к карбамазепину и окскарбазепину приблизительно у 25-30% пациентов.

Перекрестные реакции повышенной чувствительности также могут возникнуть между карбамазепином и фенитоином.

Перед назначением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок.

Влияние на способность водить автомобиль и управлять механизмами

Способность пациента, принимающего Тегретол ЦР, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружений и сонливости. Поэтому при вождении автомобиля или управлении механизмами пациенту следует проявлять осторожность.

ФОРМЫ ВЫПУСКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 200 мг: 10 шт. в блистере. 5 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 400 мг: 10 шт. в блистере. 3 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 25°С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

Срок годности

3 года

Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Новартис фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма С.п.А., Италия
Novartis Pharma AG, Switzerland, manufactured by Novartis Farma S.p.A, Italy

Адрес:

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария/ Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

123104, Москва, Б.Палашевский пер., 15

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 969 21 76

NOVARTIS

NOVARTIS PHARMA

DRUG REGULATORY AFFAIRS

date 07.09.2006

signature

И. О. Директора ДЛС/ОЛС

С.В. Буданов

Менеджер по регистрации

О.В. Широкова