П N012082/01-130612

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Тегретол® ЦР

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг

Новартис Фарма С.п.А., Италия.

Изменение №4

Дата внесения Изменения «13» июня 2012 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Состав: активное вещество: карбамазепин 200 мг, 400 мг; вспомогательные вещества: *ядро*: целлюлоза микрокристаллическая 30,0 мг, 60,0 мг; кармеллоза натрия 25,0 мг, 50,0 мг; полиакрилата дисперсия 30% 15,0 мг 30,0 мг; этилцеллюлозы водная дисперсия 10,0 мг, 20,0 мг; тальк 10,0 мг, 20,0 мг; кремния диоксид коллоидный безводный 3,5 мг, 7,0 мг; магния стеарат 1,5 мг, 3,0 мг; *оболочка*: гипромеллоза 4,71 мг, 9,43 мг; тальк 4,19 мг, 8,37 мг; титана диоксид 0,66 мг, 1,32 мг; касторовое масло (макрогола глицерилринцинолеат) 0,22 мг, 0,44 мг; железа оксид красный 0,02 мг, 0.13 мг; железа оксид желтый 0,20 мг, 0,31 мг.	**Состав:** активное вещество: карбамазепин 200 мг, 400 мг; вспомогательные вещества: *ядро*: целлюлоза микрокристаллическая 30,0 мг, 60,0 мг; кармеллоза натрия 25,0 мг, 50,0 мг; полиакрилата дисперсия 30% 15,0 мг 30,0 мг; этилцеллюлозы водная дисперсия 10,0 мг, 20,0 мг; тальк 10,0 мг, 20,0 мг; кремния диоксид коллоидный безводный 3,5 мг, 7,0 мг; магния стеарат 1,5 мг, 3,0 мг; *оболочка*: гипромеллоза 4,71 мг, 9,43 мг; тальк 4,19 мг, 8,37 мг; титана диоксид 0,66 мг, 1,32 мг; касторовое масло (макрогола **глицерилрицинолеат**) 0,22 мг, 0,44 мг; железа оксид красный 0,02 мг, 0,13 мг; железа оксид желтый 0,20 мг, 0,31 мг.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	**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 открытых потенциалзависимых натриевых каналов. При **применении** в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков), было отмечено психотропное действие препарата, включавшее положительное влияние на симптомы **тревоги** и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. В отношении влияния препарата на когнитивные и психомоторные функции нет однозначных

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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 **когнитивной функции**/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.	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.	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.	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-	Как *психотропное средство* препарат эффективен при аффективных расстройствах, а именно, при лечении острых маниакальных состояний, при поддерживающем лечении биполярных аффективных (маниакально-

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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. **Хотя уменьшение выделения глутамата и стабилизация мембраны нейронов может объяснять противоэпилептический эффект,** способность препарата подавлять маниакальные проявления может быть обусловлена угнетением обмена **дофамина** и норадреналина.
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Всасывание.	*Всасывание.*
После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, при приеме таблетированной формы всасывание происходит относительно медленно.	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	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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
мкмоль/л).	колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).
Распределение и связывание с белками плазмы крови.	*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.	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 **концентрации** его в плазме крови.
Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Учитывая полную абсорбцию карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет 0.8-1.9 л/кг.	Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Учитывая полную абсорбцию карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет 0.8-1.9 л/кг.
Метаболизм.	*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. Превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол в организме человека происходит при помощи микросомального фермента эпоксид гидролазы.	Карбамазепин метаболизируется в печени. Основным путем биотрансформации является **эпоксиддиольный путь,** в результате чего образуются основные метаболиты: 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол в организме человека происходит при помощи микросомального фермента эпоксидгидролазы.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Содержание карбамазепин-10,11-эпоксида (активного метаболита) составляет около 30% от уровня карбамазепина в плазме. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита - 9-гидрокси-метил-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	Содержание карбамазепин-10,11-эпоксида (активного метаболита) составляет около 30% от **концентрации** карбамазепина в плазме. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита - 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридана. **Другие важные** путь метаболизма карбамазепина – образование различных моногидроксилированных производных, а также N-глюкуронидов, **образование под воздействием изофермента UGT2B7 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
составляет в среднем 9-10 ч.	составляет в среднем 9-10 ч.
При приеме внутрь карбамазепин-10,11-эпоксида средний период его полувыведения составляет примерно 6 часов.	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.	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 **эпоксиддиольного пути метаболизма.**
Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов.	*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.	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).	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.	Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени до настоящего времени не имеется.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	**Показания к применению:** • Эпилепсия: – Сложные или простые парциальные эпилептические приступы (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее. – Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы. – Смешанные формы эпилептических приступов. Тегретол®, как правило, не эффективен при абсансах и миоклонус-эпилепсии. • 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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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; • печеночные порфирии (например, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия, вариегатная порфирия); • применение в комбинации 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	**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 **угнетения** костномозгового кроветворения; • печеночные порфирии (например, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия, вариегатная порфирия); • применение в комбинации с ингибиторами МАО; **С осторожностью** **Пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях сердца (включая декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность), печени (включая печеночную недостаточность), почек (включая почечную недостаточность),**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 препарата Тегретол® 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 препарата Тегретол® 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	**побочных гематологических реакциях на другие лекарственные средства или об отмене ранее проводившегося лечения препаратом Тегретол®, препарат следует назначать только после тщательного анализа соотношения между ожидаемым эффектом лечения и возможным риском терапии, и при обеспечении тщательного и регулярного контроля за состоянием пациентов.** **Следует с осторожностью назначать препарат:** **больным со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс, типичный или атипичный, (учитывая возможное усиление приступов);** **Пациентам с повышенным внутриглазным давлением следует принимать Тегретол® ЦР под наблюдением врача, учитывая слабую м-холиноблокирующую активность карбамазепина**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
проводившегося лечения препаратом Тегретол® 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. В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности к Трилепталу препарат следует немедленно отменить.	
Применение при беременности и в период лактации 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 Тегретол® ЦР в качестве монотерапии, до	***Применение при беременности и в период лактации*** Известно, что дети, рождающиеся у женщин с 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 Тегретол® ЦР в качестве монотерапии, до

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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, гипоспадия. Лечение препаратом Тегретол® ЦР беременных женщин, страдающих эпилепсией, должно осуществляться с особой осторожностью. • Следует с осторожностью применять Тегретол® ЦР у беременных женщин с эпилепсией. • В том случае, если женщина, получающая Тегретол® ЦР, забеременела или планирует забеременеть, или в случае необходимости назначения препарата Тегретол® ЦР в период беременности, следует тщательно сопоставить ожидаемый эффект терапии и возможные осложнения, особенно в первые 3 месяца беременности. • При достаточной клинической эффективности женщинам детородного периода Тегретол® ЦР следует назначать в качестве монотерапии, так как частота развития врожденных аномалий	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, гипоспадия. Лечение препаратом Тегретол® ЦР беременных женщин, страдающих эпилепсией, должно осуществляться с особой осторожностью. • Следует с осторожностью применять Тегретол® ЦР у беременных женщин с эпилепсией. • В том случае, если женщина, получающая Тегретол® ЦР, забеременела или планирует забеременеть, или в случае необходимости назначения препарата Тегретол® ЦР в период беременности, следует тщательно сопоставить ожидаемый эффект терапии и возможные осложнения, особенно в первые 3 месяца беременности. • При достаточной клинической эффективности женщинам детородного периода Тегретол® ЦР следует назначать в качестве монотерапии, так как частота развития врожденных аномалий плода при применении

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
плода при применении комбинированной противоэпилептической терапии выше, чем при назначении препаратов в качестве монотерапии. • Следует назначать Тегретол® ЦР в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации активного вещества в плазме крови. • Пациенткам должна предоставляться информация о возможности повышения риска пороков развития и возможность пройти антенатальную диагностику. • Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и на плод.	комбинированной противоэпилептической терапии выше, чем при назначении препаратов в качестве монотерапии. • Следует назначать Тегретол® ЦР в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации активного вещества в плазме крови. • Пациенткам должна предоставляться информация о возможности повышения риска пороков развития и возможность пройти антенатальную диагностику. • Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и на плод.
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	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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
противоэпилептические средства. Поэтому до и во время беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты.	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.	С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности, а также новорожденным рекомендуется назначать витамин K_1.
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.	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 **гипотрофией** у новорожденных, матери которых получали Тегретол® ЦР. Возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома отмены.
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 препаратом Тегретол® ЦР. Матери, принимающие препарат, могут кормить своих детей грудью, но при условии, что за ребенком	Карбамазепин проникает в грудное молоко, концентрации в нем составляют 25-60% от **концентрации** в плазме крови. Поэтому следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии препаратом Тегретол® ЦР. Матери, принимающие

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
будет установлено наблюдение в отношении развития возможных побочных реакций (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций). **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 препарат Тегретол® ЦР назначается 2 раза в сутки, оптимальную схему терапии определяет врач на основании приведенных рекомендаций. Перевод больного с приема препарата Тегретол® ЦРв форме обычных таблеток	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). **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. **Перевод больного с приема препарата Тегретол® в форме обычных таблеток на прием препарата Тегретол® ЦР таблеток пролонгированного действия: клинический опыт показывает, что у некоторых больных при применении таблеток пролонгированного действия**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
на прием препарата Тегретол® ЦР таблеток пролонгированного действия. Клинический опыт показывает, что у некоторых больных при использовании таблеток пролонгированного действия может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата.	**может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата.**
Учитывая лекарственные взаимодействия и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы препарата следует подбирать с осторожностью.	Учитывая лекарственные взаимодействия и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы препарата следует подбирать с осторожностью.
Эпилепсия	***Эпилепсия***
По возможности, препарат следует назначать в виде монотерапии.	По возможности, препарат следует назначать в виде монотерапии.
Препарат обычно неэффективен при малых припадках (petit mal, абсанс) и миоклонических приступах.	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.	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.	Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации активного вещества в плазме крови.
При добавлении препарата Тегретол® ЦР к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу препарата Тегретол® ЦР повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.	При добавлении препарата Тегретол® ЦР к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу препарата Тегретол® ЦР повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.

<table>
<tr><th>СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ</th><th>НОВАЯ РЕДАКЦИЯ</th></tr>
<tr><td>Для взрослых и детей старше 16 лет 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.
Препарат Тегретол® ЦР, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, следует применять у детей в возрасте 4 лет и старше. У детей младше трех лет препарат Тегретол® ЦР 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).
<table><tr><th>Возраст ребенка</th><th>Суточная доза</th></tr><tr><td>4-5 лет</td><td>200-400 мг</td></tr><tr><td>6-10 лет</td><td>400-600 мг</td></tr><tr><td>11-15 лет</td><td>600-1000 мг</td></tr></table>
Невралгия тройничного нерва
Начальная доза составляет 200-400 мг в</td><td>Для взрослых и детей старше 16 лет 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.
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).
<table><tr><th>Возраст ребенка</th><th>Суточная доза</th></tr><tr><td>4-5 лет</td><td>200-400 мг</td></tr><tr><td>6-10 лет</td><td>400-600 мг</td></tr><tr><td>11-15 лет</td><td>600-1000 мг</td></tr></table>
Невралгия тройничного нерва
Начальная доза составляет 200-400 мг в</td></tr>
</table>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 седатовное 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, но суточная доза препарата не должна превышать 600 мг.	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 седатовное и снотворное действия (например, с клометиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом может быть продолжено в виде монотерапии.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Болевой синдром при диабетической невропатии 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.	***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.
Прекращение приема препарата 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 или фенитоина, вводимых внутривенно).	***Прекращение приема препарата*** 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, вводимых внутривенно).
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Определенные виды нежелательных реакций, например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия,	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Определенные виды нежелательных реакций, например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
сонливость, чувство усталости, диплопия), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения препаратом, или при использовании чрезмерно высокой первоначальной дозы препарата или при лечении больных пожилого возраста.	сонливость, чувство усталости, диплопия), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения препаратом, или при **применении** 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.	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.
При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: "очень часто" - ≥1/10, "часто" - ≥1/100 - <1/10, "нечасто" - ≥1/1000 - <1/100 "редко" - ≥1/10 000 - <1/1000, "очень редко" - <1/10 000, в том числе и отдельные сообщения.	При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: "очень часто" - ≥1/10, "часто" - ≥1/100 - <1/10, "нечасто" - ≥1/1000 - <1/100 "редко" - ≥1/10 000 - <1/1000, "очень редко" - <1/10 000, в том числе и отдельные сообщения.
Нарушения психики: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство,	***Нарушения психики:*** редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.	агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.
Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации (например, затуманивание зрения); нечасто - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор /asterixis/, мышечная дистония, тики), нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезии, парез; очень редко - вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром.	***Нарушения со стороны нервной системы:*** очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации (например, затуманивание зрения); нечасто - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор /asterixis/, мышечная дистония, тики), нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоз, периферическая невропатия, парестезии, парез; очень редко - вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - аллергический дерматит, крапивница, которая может быть значительно выраженной; нечасто - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - системная красная волчанка, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, многоформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос.	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*** очень часто - аллергический дерматит, крапивница, которая может быть значительно выраженной; нечасто - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - системная красная волчанка, зуд; очень редко - синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, многоформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинно-следственная связь этого осложнения с приемом препарата остается неясной.	**гирсутизм**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лейкоцитоз, лимфаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, вариегатная порфирия, поздняя кожная порфирия, острая перемежающаяся порфирия, ретикулоцитоз, и, возможно, гемолитическая анемия.	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*** очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лейкоцитоз, лимфаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, вариегатная порфирия, поздняя кожная порфирия, 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.	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.
Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; **нечасто** – диарея, запор; редко - боли в	***Нарушения со стороны пищеварительной системы:*** очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; нечасто – диарея, запор; редко - боли в

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.	животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение активности гамма-глутаминтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение активности щелочной фосфатазы крови; нечасто - повышение активности трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*** очень часто - повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение активности щелочной фосфатазы крови; нечасто - повышение активности трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны иммунной системы: редко - **полиорганная** гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например,	***Нарушения со стороны иммунной системы:*** редко - полиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. ***Нарушения со стороны сердца:*** редко - нарушения внутрисердечной проводимости; очень редко - брадикардия, аритмии, AV блокада с обмороками, хроническая сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца. ***Нарушения со стороны сосудов:*** редко – повышение или снижение артериального давления; очень редко - коллапс, тромбофлебит, тромбоэмболии (например, тромбоэмболия легочной артерии). ***Нарушения со стороны эндокринной системы:*** часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемии разведения), сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью,	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. ***Нарушения со стороны сердца:*** редко - нарушения внутрисердечной проводимости; очень редко - брадикардия, аритмии, AV блокада с обмороками, хроническая сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца. ***Нарушения со стороны сосудов:*** редко – повышение или снижение артериального давления; очень редко - коллапс, тромбофлебит, тромбоэмболии (например, тромбоэмболия легочной артерии). ***Нарушения со стороны эндокринной системы:*** часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемии разведения), сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - повышение концентрации пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как галакторея, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение концентрации тироксина (свободной и связанной фракции) и трийодтиронина и повышение концентрации тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение содержания кальция и 25-гидроксихолекальциферола в крови), что приводит к остеомаляции/остеопорозу; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов.	дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - повышение концентрации пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как галакторея, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение концентрации тироксина (свободной и связанной фракции) и трийодтиронина и повышение концентрации тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение содержания кальция и 25-гидроксихолекальциферола в крови), что приводит к остеомаляции/остеопорозу; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/импотенция, нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности).	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*** очень редко - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/импотенция, нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности).

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Нарушения со стороны органа зрения: очень редко - помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*** очень редко - расстройства слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука. ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*** редко - мышечная слабость, очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией. ***Лабораторные и инструментальные данные:*** очень редко - гипогаммаглобулинемия.	***Нарушения со стороны органа зрения:*** очень редко - помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*** очень редко - расстройства слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука. ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*** редко - мышечная слабость, очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией. ***Лабораторные и инструментальные данные:*** очень редко - гипогаммаглобулинемия. **Нежелательные явления по данным постмаркетинговых наблюдений (частота неизвестна):** ***Нарушения со стороны иммунной системы:*** **лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями.** ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*** **острый генерализованный экзантематозный**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	пустулез.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**
Карбамазепин не рекомендуется применять вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Перед назначением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок.	Карбамазепин не рекомендуется применять **одновременно** с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Перед назначением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок.
Цитохром P4503A4 (CYP 3A4) является основным изоферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с препаратом ингибиторов изофермента CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов изофермента CYP3A4 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 изофермента CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие,	Цитохром P4503A4 (CYP 3A4) является основным изоферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с препаратом ингибиторов изофермента CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов изофермента CYP3A4 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 изофермента CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
приводить к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови. Карбамазепин является мощным индуктором изофермента CYP3A4 и других ферментных печеночных систем первой и второй фазы и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме. Поскольку превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи микросомальной эпоксидгидролазы, применение карбамазепина вместе с ингибиторами микросомальной эпоксидгидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида. *Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:* • ***анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты:*** декстропропоксифен, ибупрофен; • ***противоопухолевые средства (андроген):*** даназол; • ***макролидные антибиотики:***	приводить к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови. Карбамазепин является мощным индуктором изофермента CYP3A4 и других ферментных печеночных систем первой и второй фазы **метаболизма лекарственных средств** и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме. Поскольку превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи микросомальной эпоксидгидролазы, применение карбамазепина **одновременно** с ингибиторами микросомальной эпоксидгидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида. *Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:* • ***анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты:*** декстропропоксифен, ибупрофен; • ***противоопухолевые средства*** (андроген): даназол;

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин; • ***антидепрессанты:*** возможно, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилоксазин; • ***противоэпилептические средства:*** стирипентол, вигабатрин; • ***противогрибковые средства:*** производные азола (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол); • **блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов:** лоратадин, терфенадин; • ***антипсихотические средства (нейролептики):*** оланзапин; • **противотуберкулезные** средства: изониазид; • ***противовирусные средства:*** ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир); • ***противоглаукомные средства (ингибиторы карбоангидразы):*** ацетазоламид; • ***гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов):*** верапамил, дилтиазем; • ***противоязвенные средства***	• ***антибиотики: макролидные (например,*** эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин), **ципрофлоксацин**; • ***антидепрессанты:*** возможно, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилоксазин; • противоэпилептические средства: стирипентол, вигабатрин; • ***противогрибковые средства:*** производные азола (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол); • **блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов:** лоратадин, терфенадин; • ***антипсихотические средства (нейролептики):*** оланзапин; • противотуберкулезные средства: изониазид; • ***противовирусные средства:*** ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир); • ***противоглаукомные средства (ингибиторы карбоангидразы):*** ацетазоламид; • ***гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов):*** верапамил, дилтиазем;

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
(ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов): омепразол, циметидин; • *миорелаксанты:* оксибутинин, дантролен; • *антиагрегантные средства*: тиклопидин; • *другие лекарственные средства и продукты питания:* грейпфрутовый сок, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах).	• *противоязвенные средства (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов)*: омепразол, возможно, циметидин; • *миорелаксанты:* оксибутинин, дантролен; • *антиагрегантные средства*: тиклопидин; • *другие лекарственные средства и продукты питания:* грейпфрутовый сок, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах).
Поскольку повышение концентрации 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.	Поскольку повышение концентрации 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 повысить концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и вальпромид.	Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и вальпромид.
Поскольку повышение концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может привести к возникновению побочных реакций (например, к	Поскольку повышение концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может привести к возникновению

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корригировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида плазме крови. *Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме крови:* • ***противоэпилептические средства:*** фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон, и, хотя данные частично противоречивы, возможно, также клоназепам. • ***противоопухолевые средства:*** цисплатин или доксорубицин; • ***противотуберкулезные средства***: рифампицин; • ***бронходилатирующие средства***: теофиллин, аминофиллин; • ***средство для лечения угревой сыпи (ретиноиды)***: изотретиноин; • ***другие лекарственные средства и продукты питания:*** растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный. При одновременном применении с	побочных реакций (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корригировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида плазме крови. *Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме крови:* • ***противоэпилептические средства:*** фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон, и, хотя данные частично противоречивы, возможно, также клоназепам. • ***противоопухолевые средства:*** цисплатин или доксорубицин; • ***противотуберкулезные средства:*** рифампицин; • ***бронходилатирующие средства***: теофиллин, аминофиллин; • ***средство для лечения угревой сыпи (ретиноиды)***: изотретиноин; • ***другие лекарственные средства и продукты питания:*** растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный. При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы карбамазепина. *Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии.* При совместном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме, уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов. При одновременном применении с карбамазепином может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: • ***анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные препараты:*** бупренорфин, метадон, парацетамол, феназон, трамадол; • ***антибиотики группы тетрациклина:*** доксициклин; • ***непрямые антикоагулянты:*** варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол; • ***антидепрессанты:*** бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин);	потребоваться коррекция дозы карбамазепина. *Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии.* При совместном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме, уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов. При одновременном применении с карбамазепином может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: • ***анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные препараты:*** бупренорфин, метадон, парацетамол, феназон, трамадол; • ***антибиотики группы тетрациклина:*** доксициклин; • ***непрямые антикоагулянты:*** варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол; • ***антидепрессанты:*** бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин); • **противорвотные средства:**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	апрепитант;
• ***противоэпилептические средства*:** клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонизамид. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а концентрация мефенитоина - повышаться (в редких случаях).	• ***противоэпилептические средства*:** клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонизамид. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а концентрация мефенитоина - повышаться (в редких случаях).
• ***противогрибковые средства*:** итраконазол;	• **противогрибковые средства:** итраконазол;
• ***антигельминтные средства*:** празиквантел;	• ***антигельминтные средства*:** празиквантел, **албендазол;**
• ***противоопухолевые средства:*** иматиниб;	• ***противоопухолевые средства:*** иматиниб, **циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус;**
• ***антипсихотические средства (нейролептики)*:** клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон;	• ***антипсихотические средства (нейролептики)*:** клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, **арипипразол, палиперидон;**
• ***противовирусные средства*:** ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, ритонавир, саквинавир);	• ***противовирусные средства*:** ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, ритонавир, саквинавир);
• ***анксиолитические средства:*** алпразолам, мидазолам;	• ***анксиолитические средства*:**
• ***бронходилатирующие средства*:**	

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
теофиллин; • ***контрацептивные средства:*** гормональные контрацептивы (необходим подбор альтернативных методов контрацепции); • *гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов группы дигидропиридинов)*: фелодипин; • *сердечные гликозиды*: дигоксин; • *глюкокортикостероиды:* преднизолон, дексаметазон; • *иммунодепрессивные средства:* циклоспорин, эверолимус; • *средства для лечения заболеваний щитовидной железы:* левотироксин; • *другие лекарственные средства и продукты питания:* препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.	алпразолам, мидазолам; • ***бронходилатирующие средства:*** теофиллин; • ***контрацептивные средства:*** гормональные контрацептивы (необходим подбор альтернативных методов контрацепции); • гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов группы дигидропиридинов): фелодипин; • сердечные гликозиды: дигоксин; • *глюкокортикостероиды:* преднизолон, дексаметазон; • **средства для лечения эректильной дисфункции: тадалафил;** • *иммунодепрессивные средства:* циклоспорин, эверолимус, **такролимус, сиролимус;** • средства для лечения заболеваний щитовидной железы: левотироксин; • другие лекарственные средства и продукты питания: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.
Комбинации, которые следует принимать во внимание При назначении карбамазепина вместе с леветирацетамом в отдельных случаях	*Комбинации, которые следует принимать во внимание* При одновременном применении карбамазепина с леветирацетамом в

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
отмечалось усилении токсического действия карбамазепина.	отдельных случаях отмечалось усилении токсического действия карбамазепина.
Известны сообщения об усилении гепатотоксичности, вызванной изониазидом, в тех случаях, когда он применялся одновременно с карбамазепином.	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).	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.	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 бромид). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует осуществлять	Карбамазепин может проявлять антагонизм действию недеполяризующих **миорелаксантов** (например, панкурония бромид). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует осуществлять внимательное наблюдение

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 гормональные контрацептивы. Препарат может снижать эффект гормональных контрацептивов 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. **Особые указания** *Пациенты со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс и миоклонические приступы* Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. У больных со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов препарат Тегретол® ЦР следует отменить. *Снижение числа тромбоцитов и*	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 гормональные контрацептивы. Препарат может снижать эффект гормональных контрацептивов 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. **Особые указания** **Препарат следует принимать только при врачебном контроле.** *Пациенты со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс и миоклонические приступы* Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. У больных со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
лейкоцитов 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 Тегретол® ЦР следует отменить. *Снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов* 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.
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. В тех случаях, когда во время лечения	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 **кровоизлияний**, геморрагий в виде петехий или пурпуры. В тех случаях, когда во время лечения

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
отмечено низкое содержание 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, препарат Тегретол® ЦР должен быть отменен.	отмечено низкое содержание 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, препарат Тегретол® ЦР должен быть отменен.
Дерматологические реакции При применении препарата Тегретол® ЦР очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Препарат 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. При развитии тяжелых (в ряде случаев угрожающих жизни больного) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом.	*Дерматологические реакции* При применении препарата Тегретол® ЦР очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Препарат Тегретол® ЦР следует немедленно отменить в том случае, если отмечаются признаки и симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций - например, синдрома Стивена-Джонсона или синдрома Лайелла. При развитии тяжелых (в ряде случаев угрожающих жизни больного) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивена-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	Данные ретроспективного анализа у больных японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивена-Джонсона, синдром Лайела, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) у носителей аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина. **Частота аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может отличаться у различных этнических групп. Частота аллеля составляет менее 5 % в населении Европы, Австралии, Азии, Африки и Северной Америке, исключения составляют от 5% до 12%. Частота более 15% установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителях Северной Америки (племена Навахо и Сиокс, в Мексике - Сапора Сери), Южной Индии (Тамил Наду), и 10-15% среди других коренных жителей данных регионов.** **При назначении карбамазепина возможным носителям аллеля HLA-A*3101 (например, пациентам японской**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	национальности, европеоидам, коренным жителям Америки, латиноамериканцам, народам юга Индии и арабам) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Назначать препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. **Пациентам, уже получающим терапию препаратом Тегретол®, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-A*3101).**
По данным ретроспективного анализа применения препарата у больных китайской национальности имеется корреляция между частотой тяжелых дерматологических реакций и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). При применении карбамазепина у больных в странах Азиатского региона (Таиланд, Малайзия, Филиппины), где отмечается преимущественное распространение аллеля HLA-B*1502,	По данным ретроспективного анализа применения препарата у больных китайской национальности имеется корреляция между частотой тяжелых дерматологических реакций и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). При применении карбамазепина у больных в странах Азиатского региона (Таиланд, Малайзия, Филиппины), где отмечается преимущественное распространение аллеля HLA-B*1502,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
было выявлено повышение частоты развития (от градации «очень редко» до «редко») тяжелых дерматологических реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 составляет: на Филиппинах, в Таиланде, Гонг Конге и Малайзии – более 15%, в Тайване - 10%, в Северном Китае – 4%, в Южной Азии, включая Индию, - 2-4%, в Японии и Кореи – менее 1%. Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у латиноамериканцев и индейцев незначительна.	было выявлено повышение частоты развития (от градации «очень редко» до «редко») тяжелых дерматологических реакций, включая синдром Стивена-Джонсона -. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 составляет: на Филиппинах, в Таиланде, Гонконге и Малайзии – более 15%, в Тайване - 10%, в Северном Китае – 4%, в Южной Азии, включая Индию, - 2-4%, в Японии и Кореи – менее 1%. Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у латиноамериканцев и индейцев незначительна.
При назначении карбамазепина возможным носителям аллеля HLA-B*1502 (например, лицам китайской национальности) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Назначать препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. У лиц европеоидной, негроидной рас, латиноамериканцев и индейцев проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед назначением препарата Тегретол® ЦР необязательно. Пациентам, уже получающим терапию препаратом Тегретол® ЦР, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю,	При назначении карбамазепина возможным носителям аллеля HLA-B*1502 (например, лицам китайской национальности) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Назначать препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. У лиц европеоидной, негроидной рас, латиноамериканцев и индейцев проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед назначением препарата Тегретол® ЦР необязательно. Пациентам, уже получающим терапию препаратом Тегретол®, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку тяжелые кожные

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-B*1502 аллеля). Однако результаты генотипирования по аллелю HLA-B*1502 не должны влиять на степень контроля за состоянием больного и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла возможно у пациентов отрицательных по аллелю HLA-B*1502. Также во многих случаях у лиц китайской национальности положительных по аллелю HLA-B*1502 при применении препарата Тегретол® ЦР не отмечалось развития синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла. Влияние других факторов, таких как доза противосудорожных лекарственных средств, комплаентность пациентов, одновременная терапия другими препаратами, сопутствующие заболевания или уровень контроля за дерматологическими реакциями, на частоту развития тяжелых кожных реакций (и смертность у больных с синдромом Стивенса-Джонсона и синдромом Лайелла) не установлено. Слабо выраженные кожные реакции, например, изолированная макулезная или макулопапулезная экзантема, в	реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-B*1502 - **Показано, что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-B*1502 и отсутствие назначения карбамазепина таким пациентам снижает случаи карбамазепин-индуцированных синдрома Стивена-Джонсона или синдрома Лайелла.** **Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля за состоянием больного и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие тяжелых поражений кожи возможно у пациентов отрицательных по данным аллелям. Также во многих случаях у пациентов, положительных по аллелям HLA-B*1502 или HLA-A*3101, при применении препарата Тегретол® не отмечалось развития тяжелых кожных синдромов.** **Влияние других факторов, таких как доза противосудорожных лекарственных средств, комплаентность пациентов, одновременная терапия другими препаратами, сопутствующие заболевания или уровень контроля за дерматологическими реакциями, на**

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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, поскольку дифференциальная диагностика между ранними проявлениями тяжелых кожных реакций и слабо выраженными преходящими кожными высыпаниями может быть затруднена, при развитии любых кожных реакций пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью своевременного прекращения терапии препаратом в случае ухудшения состояния больного). Взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-B*1502 и развитием нетяжелых кожных реакций (таких как реакции гиперчувствительности, изолированная макулезная или макулопапулезная экзантема) не установлена. ***Реакции гиперчувствительности***	**частоту развития и распространенность тяжелых кожных реакций -не установлено.** **Слабо выраженные кожные реакции, например, изолированная макулезная 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, поскольку дифференциальная диагностика между ранними проявлениями тяжелых кожных реакций и слабо выраженными преходящими кожными высыпаниями может быть затруднена, при развитии любых кожных реакций пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью своевременного прекращения терапии препаратом в случае ухудшения состояния больного).** **Существует взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-A*3101 и развитием менее тяжелых кожных реакций (таких как синдром гиперчувствительности к антиконвульсантам или нетяжелая макулопапулезная экзантема), для аллеля HLA-B*1502 такая взаимосвязь не установлена.** ***Реакции гиперчувствительности***

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
При развитии гиперчувствительности к препарату Тегретол® ЦР у больных могут наблюдаться как отдельные поражения кожи, печени (включая поражение внутрипеченочных желчных протоков) кровеносной и лимфатической систем или других органов, так и их сочетание, что следует рассматривать как системную реакцию.	При развитии гиперчувствительности к препарату Тегретол® ЦР у больных могут наблюдаться как отдельные поражения кожи, печени (включая поражение внутрипеченочных желчных протоков) кровеносной и лимфатической систем или других органов, так и их сочетание, что следует рассматривать как системную реакцию.
В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности к препарату Тегретол® ЦР препарат следует немедленно отменить.	В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности к препарату Тегретол® ЦР препарат следует немедленно отменить.
Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25-30% случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин.	Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25-30% случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин.
Перекрестная реакция повышенной чувствительности встречается также между карбамазепином и фенитоином.	Перекрестная реакция повышенной чувствительности встречается также между карбамазепином и фенитоином.
Нарушения функции печени	***Нарушения функции печени***
Перед назначением препарата Тегретол® 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	Перед назначением препарата Тегретол® 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Тегретол® ЦР следует немедленно отменить.	Тегретол® ЦР следует немедленно отменить.
Нарушения функции почек	***Нарушения функции почек***
Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и определение концентрации мочевины в крови.	Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и определение концентрации мочевины в крови.
М-холиноблокирующая активность	***М-холиноблокирующая активность***
Препарат обладает слабой м-холиноблокирующей активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя.	Препарат обладает слабой м-холиноблокирующей активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя.
Психические нарушения	***Психические нарушения***
Поскольку на фоне применения препарата возможно обострение латентных психических расстройств, следует обеспечить наблюдение за пожилыми пациентами с целью выявления такой симптоматики как спутанность сознания и **психомоторное** возбуждение.	Поскольку на фоне применения препарата возможно обострение латентных психических расстройств, следует обеспечить наблюдение за пожилыми пациентами с целью выявления такой симптоматики как спутанность сознания и психомоторное возбуждение.
Суицидальное поведения или намерения	***Суицидальное поведения или намерения***
У пациентов, получавших противосудорожные препараты по ряду показаний, отмечались случаи суицидального поведения или намерений. Результаты метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития	У пациентов, получавших противосудорожные препараты по ряду показаний, отмечались случаи суицидального поведения или намерений. Результаты метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов не установлен. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за симптомами суицидального поведения и намерений и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидального поведения или намерений.	суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов не установлен. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за симптомами суицидального поведения и намерений и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидального поведения или намерений.
Эндокринологические нарушения 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.	***Эндокринологические нарушения*** 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.
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.	К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза.
Определение концентрации карбамазепина в плазме крови Хотя взаимосвязь между дозой препарата,	*Определение концентрации карбамазепина в плазме крови.* Хотя взаимосвязь между дозой препарата,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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 **карбамазепина**; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств.
Прекращение приема препарата 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).	
Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций. Способность пациента, принимающего	***Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций.*** Способность пациента, принимающего

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
препарат Тегретол® ЦР, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружений и сонливости. Поэтому при управлении автотранспортом и работе с механизмами пациенту следует проявлять осторожность.	препарат Тегретол® ЦР, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружений и сонливости. Поэтому при управлении автотранспортом и работе с механизмами пациенту следует проявлять осторожность.

О.В.Широкова
Директор Департамента
Вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»