МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N014942/01- 311018
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТЕГРЕТОЛ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014942/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Тегретол®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: карбамазепин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: сироп

СОСТАВ:

100 мл сиропа содержат: *действующее вещество* - карбамазепин 2,000 г; *вспомогательные вещества*: полиэтиленгликоль 400, стеарат (макрогола стеарат), натрия сахаринат, гидроксиэтилцеллюлоза, 300 mPas (HEC 250), Авицель RC 581 (микрокристаллическая целлюлоза + кармеллоза натрия), сорбитол жидкий (70% некристаллизирующийся сорбитол), пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат (метилпарабен), пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен), сорбиновая кислота, ароматическая карамель 52929 А, вода очищенная.

ОПИСАНИЕ:

Белая, вязкая суспензия с запахом карамели.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоэпилептическое средство.

АТХ КОД: N03 AF01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Карбамазепин, действующее вещество препарата Тегретол®, является производным дибензазепина. 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.

Фармакодинамика

При применении в 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 данных: в одних исследованиях был показан двоякий или негативный эффект, который зависел от дозы препарата, в других исследованиях было выявлено положительное влияние препарата в отношении внимания и памяти.

Как *нейротропное средство* препарат эффективен при ряде неврологических заболеваний. Так, например, при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва он предупреждает появление пароксизмальных болевых приступов. При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки.

У пациентов с несахарным диабетом препарат уменьшает диурез и чувство жажды.

Как *психотропное средство* препарат эффективен при аффективных расстройствах, а именно, при лечении острых маниакальных состояний, при поддерживающем лечении биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в 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

Всасывание

После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью. После приема препарата в форме сиропа среднее значение максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2 часа. Не отмечается клинически значимых различий в отношении количества всасываемого действующего вещества после применения различных лекарственных форм препарата Тегретол® для приема внутрь. После однократного приема внутрь карбамазепина в дозе 400 мг (таблетки), среднее значение C_{max} неизмененного действующего вещества составляет около 4,5 мкг/мл.

При применении любой лекарственной формы препарата Тегретол® прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания препарата.

Равновесная концентрация карбамазепина в плазме крови достигается 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 начала терапии, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия равновесной концентрации в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти концентрации колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

Распределение и связывание с белками плазмы крови

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

Карбамазепин проникает через гематоплацентарный барьер. Учитывая полное всасывание карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет 0,8-1,9 л/кг.

Метаболизм

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.

Содержание карбамазепин-10,11-эпоксида (активного метаболита) составляет около 30% от концентрации карбамазепина в плазме крови. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром Р450 3А4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита - 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридана.

Другой важный путь метаболизма карбамазепина – 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 микросомальные ферменты печени

(например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 ч.

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

После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится почками и 28% через кишечник. Около 2% принятой дозы выводятся почками в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита. После однократного приема внутрь 30% карбамазепина выводится почками в виде конечных продуктов эпоксиддиольного пути метаболизма.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов

Дети и подростки

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

Пожилые пациенты (в возрасте 65 лет и старше)

Нет данных, свидетельствующих, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).

Пациенты с нарушением функции почек или печени

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Эпилепсия:

– Сложные или простые парциальные эпилептические приступы (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее.

– Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы.

– Смешанные формы эпилептических приступов.

Препарат 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.

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 моноаминоксидазы (структурное сходство с трициклическими антидепрессантами).

С осторожностью

У пациентов с анамнестическими сведениями о заболеваниях сердца (включая декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность), печени (включая печеночную недостаточность), почек (включая почечную недостаточность), побочных гематологических реакциях на другие лекарственные средства или об отмене ранее проводившегося лечения карбамазепином, терапию следует проводить только после тщательного анализа соотношения между ожидаемым эффектом лечения и возможным риском терапии с тщательным регулярным контролем состояния пациента.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов:

- с гипонатриемией разведения, гипотиреозом;
- пожилых пациентов (учитывая возможность развития лекарственных взаимодействий и различную фармакокинетику противоэпилептических препаратов);
- со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс, типичный или атипичный и миоклонических приступах (учитывая возможное усиление приступов);
- с повышенным внутриглазным давлением, задержкой мочи и гиперплазией предстательной железы, учитывая слабую М-холиноблокирующую активность карбамазепина;
- получающих противосудорожные препараты;
- у носителей аллеля HLA-A*3101 и HLA-B*1502;
- при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел «*Применение при беременности и в период грудного вскармливания*»).

Препарат Тегретол® сироп в своем составе содержит парагидроксибензоат, который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные во времени). Сироп также

содержит сорбитол, вследствие чего его не следует применять у пациентов с непереносимостью фруктозы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Резюме рисков

Карбамазепин быстро проникает через гематоплацентарный барьер, и обнаруживается в высоких концентрациях в тканях плода, особенно в печени и почках.

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в том числе, врожденных пороков. Несмотря на недостаточность убедительных данных контролируемых исследований о наличии причинно-следственной связи данных нарушений с монотерапией карбамазепином у матери, на фоне применения препарата зарегистрированы 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, гипоспадии.

По данным Североамериканского регистра беременностей, частота грубых пороков развития, относящихся к структурным аномалиям, требующим хирургической, медикаментозной или косметической коррекции, диагностированных в течение 12 недель после рождения, составляла 3,0% у матерей, принимавших в первом триместре карбамазепин в качестве монотерапии, и 1,1% у матерей, не принимавших каких-либо противоэпилептических препаратов.

Клиническое значение

Следует с особой осторожностью применять препарат у беременных женщин с эпилепсией. При необходимости применения препарата у беременных, а также в том случае, если беременность диагностирована во время применения препарата, или пациентка планирует беременность, следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы и возможного риска, особенно в первом триместре беременности.

При достаточной клинической эффективности у пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом препарат Тегретол® следует применять в монотерапии, так как частота развития врожденных аномалий плода при применении комбинированной противоэпилептической терапии выше, чем при монотерапии данными препаратами. В зависимости от препаратов, входящих в состав комбинированной терапии риск развития врожденных пороков может повышаться, особенно при добавлении к терапии вальпроата.

Препарат Тегретол® следует применять в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется

регулярный контроль концентрации действующего вещества в плазме крови. При эффективном противосудорожном контроле у беременной следует поддерживать минимальную концентрацию карбамазепина в плазме крови (терапевтический диапазон 4 – 12 мкг/мл), поскольку существуют сообщения о возможности дозозависимости риска развития врожденных пороков (например, частота развития пороков развития при применении дозы менее 400 мг в сутки была ниже, чем при применении более высоких доз). Пациентки должны быть информированы о возможности увеличения риска возникновения пороков развития и о необходимости проведения, в связи с этим, антенатальной диагностики.

Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и на плод.

Контроль и профилактика

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

С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности, а также у новорожденных рекомендуется применять витамин К1.

Новорожденные

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 гипотрофии у новорожденных, матери которых получали препарат Тегретол®. Возможно, эти реакции представляют собой проявления синдрома «отмены» у новорожденных.

Доклинические данные

По обобщенным данным различных доклинических исследований у животных (мыши, крысы, кролики) при применении в дозах, соответствующих применяемым у человека, карбамазепин обладает низким тератогенным потенциалом или не обладает таковым вовсе. Однако, данных доклинических исследований оказалось недостаточно для исключения тератогенного эффекта кабрамазепина. В исследовании репродуктивной токсичности при применении препарата у кормящих крыс в дозе 192 мг/кг в сутки отмечено замедление

прибавки массы тела у потомства.

Грудное вскармливание

Карбамазепин проникает в грудное молоко, где его концентрация составляет 25-60% от концентрации в плазме крови. В связи с вышесказанным, при необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы естественного вскармливания к возможному риску развития побочных эффектов препарата. Необходимо наблюдать новорожденных, получающих грудное молоко, с целью как можно более ранней диагностики побочных эффектов (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций). У новорожденных, которые получали карбамазепин антенатально или с грудным молоком, описаны случаи холестатического гепатита, в связи с чем следует наблюдать таких новорожденных с целью как можно более ранней диагностики побочных эффектов со стороны гепатобилиарной системы.

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата. В связи с индукцией ферментов карбамазепин может ослаблять терапевтический эффект пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены и/или прогестерон. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать альтернативные методы контрацепции во время терапии препаратом.

Влияние на репродуктивный потенциал

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат можно принимать во время еды, после еды или в промежутках между приемами пищи. Препарат можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Применение препарата Тегретол® в форме сиропа (одна мерная ложка - 5 мл = 100 мг) целесообразно для пациентов, у которых проглатывание таблеток затруднено или которым требуется тщательный подбор дозы. При приеме сиропа достигается большая C_{max}, чем при приеме такой же дозы в таблетированной форме, поэтому рекомендуется начинать лечение с малых доз и постепенно их повышать, чтобы избежать побочных реакций. Сироп следует перед употреблением взбалтывать.

При переводе пациента с приема препарата Тегретол® в форме таблеток на прием сиропа рекомендуется принимать препарат в такой же суточной дозе, но меньшими дозами и чаще (например, режим дозирования сиропа составляет три раза в сутки, вместо двух раз в сутки для таблеток).

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

Эпилепсия

По возможности, препарат следует применять в монотерапии.

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

Лечение начинают с небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Доза карбамазепина подбирается индивидуально для достижения адекватного контроля судорожных состояний.

Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации действующего вещества в плазме крови, которая обычно составляет 4 - 12 мкг/мл (от 17 до 50 мкмоль/л).

При добавлении к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу препарата Тегретол® повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.

Для взрослых и детей старше 16 лет начальная доза карбамазепина составляет 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 пациентам может потребоваться увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг.

Невралгия тройничного нерва

Начальная доза для взрослых составляет 200-400 мг в сутки. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Затем дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Максимальная рекомендованная доза для взрослых составляет 1200 мг/сут. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом до возникновения следующего болевого приступа.

Рекомендуемая начальная доза для пожилых пациентов составляет 100 мг 2 раза в сутки, затем дозу медленно повышают до разрешения болевого синдрома, что обычно достигается при дозе по 200 мг 3-4 раза в сутки. Затем следует постепенно снижать дозу до минимальной поддерживающей. При невралгии тройничного нерва у данной категории

пациентов максимальная рекомендованная доза составляет 1200 мг/сут. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом до возникновения следующего болевого приступа.

Синдром алкогольной абстиненции

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

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.

Применение у детей

Основное показание для применения препарата Тегретол® у детей – эпилепсия. У детей в возрасте 4 лет и младше лечение рекомендуется начинать с дозы 20-60 мг в день, дозу можно повышать через день на 20-60 мг. У детей старше 4 лет лечение может быть начато с применения 100 мг/сут; дозу повышают постепенно, не более чем на 100 мг в неделю.

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

Возраст ребенка	**Суточная доза**
До 1 года	100-200 мг в сут (1-2 дозы сиропа)
1-5 лет	200-400 мг (1-2 дозы сиропа в 2 приема)
6-10 лет	400-600 мг (2 дозы сиропа в 2-3 приема)
11-15 лет	600-1000 мг (2-3 дозы сиропа в 3 приема) При применении 1000 мг следует увеличить дозу сиропа на 5 мл.
> 15 лет	800-1200 мг (как для взрослых)

Максимальные дозы: для детей в возрасте <6 лет составляет 35 мг/кг/сут, 6-15 лет – 1000 мг/сут, >15 лет – 1200 мг/сут.

Так как в отношении применения препарата по другим показаниям у детей достаточного количества достоверной информации нет, режим дозирования препарата рекомендовано подбирать в соответствии с возрастом и массой тела ребенка, не превышая указанные в

таблице дозы.

Прекращение приема препарата

Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептический приступ, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев и более. Если необходимо отменить препарат у пациента с эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определенные виды нежелательных реакций (НР), например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, 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 пожилых пациентов.

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

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В пределах каждой группы частоты встречаемости НР указаны в порядке уменьшения их значимости.

При оценке частоты встречаемости различных НЛР 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, агрессия, беспокойство, ажитация, спутанность сознания; очень редко - активация психоза.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - атаксия, головокружение, сомноленция; часто - диплопия, головная боль; нечасто - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор (астериксис), мышечная дистония, тик), нистагм; редко - дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия, невнятная речь), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезия, парез; очень редко - злокачественный нейролептический синдром,

асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, дисгевзия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - крапивница, которая может быть тяжелой, аллергический дерматит; нечасто - эксфолиативный дерматит; редко - системная красная волчанка, кожный зуд; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона (в некоторых странах Азии классифицирован как «редко»), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), реакции фотосенсибилизации, многоформная эритема, узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, гипергидроз, алопеция, гирсутизм.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лейкоцитоз, лимфаденопатия; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, истинная эритроцитарная аплазия, анемия, мегалобластная анемия, ретикулоцитоз, 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.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; нечасто – диарея, запор; редко - боль в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа, желтуха; очень редко – печеночная недостаточность, гранулематозное поражение печени.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - полиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и деструкцией внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка); очень редко - анафилактическая реакция, ангионевротический отек, гипогаммаглобулинемия.

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

Нарушения со стороны сердца: редко - нарушение внутрисердечной проводимости; очень

редко - аритмия, атриовентрикулярная блокада с обмороком, брадикардия, хроническая сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца.

Нарушения со стороны сосудов: редко – артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко - циркуляторный коллапс, тромбофлебит, тромбоэмболия (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, дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - галакторея, гинекомастия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – дефицит фолиевой кислоты, снижение аппетита; очень редко – острая порфирия (острая интермиттирующая порфирия и смешанная порфирия), неострая порфирия (поздняя кожная порфирия).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение концентрации мочевины в крови/азотемия), задержка мочи, учащенное мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко - расстройство половой функции/эректильная дисфункция, нарушение сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности).

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение аккомодации (в т.ч. нечеткость зрения); очень редко - помутнение хрусталика, конъюнктивит.

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 – нарушение костного метаболизма (снижение содержания кальция и 25-гидрокси-холекальциферола в плазме крови, приводящее к остеомаляции/остеопорозу), артралгия, миалгия и мышечный спазм.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - повышение активности гамма-

глутамилтрансферазы (вследствие индукции печеночных ферментов), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение активности щелочной фосфатазы крови; нечасто - повышение активности трансаминаз; очень редко – повышение внутриглазного давления, повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов, изменения показателей функции щитовидной железы - снижение концентрации L-тироксина (свободной и связанной фракции) и трийодтиронина, повышение концентрации тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями, повышение концентрации пролактина крови.

Нежелательные явления, выявленные в пострегистрационном периоде (сообщения были получены из популяции неопределенного размера, вследствие чего частоту встречаемости определить невозможно, «частота неизвестна»)

Инфекционные и паразитарные заболевания: реактивация вируса простого герпеса 6 типа.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: недостаточность костного мозга.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: падение (связанное с атаксией, головокружением, сомноленцией, артериальной гипотензией, спутанностью сознания, седацией, вызванными приемом препарата).

Нарушения со стороны нервной системы: седация, нарушение памяти.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит.

Нарушения со стороны иммунной системы: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, лихеноидный кератоз, онихомадезис.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: перелом костей.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение плотности костной ткани.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу****.*

Передозировка

Передозировка проявляется обычно симптомами со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также явлениями, указанными в разделе «*Побочное действие*».

При передозировке возможны нижеуказанные симптомы и жалобы.

Центральная нервная система: угнетение функций ЦНС; нарушение сознания, дезориентация, сонливость, ажитация, галлюцинации, кома; затуманивание зрения,

невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (в начале), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия или в отдельных случаях артериальная гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; остановка сердца и обморок, вызванный остановкой сердца.

Пищеварительная система: рвота, задержка пассажа пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки.

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

Скелетно-мышечная система: существуют сообщения о рабдомиолизе, связанном с применением карбамазепина.

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

Лечение

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

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

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Гемодиализ является эффективным методом лечения при передозировке карбамазепином. Возможно повторное усиление симптомов передозировки на 2-й и 3-й день после ее начала, что обусловлено замедленным всасыванием карбамазепина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Карбамазепин не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО. Перед

применением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум за 2 недели или ранее, если позволяет клиническая ситуация.

Цитохром Р4503А4 (CYP 3A4) является основным изоферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с ингибитором изофермента CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению его концентрации в плазме крови и, следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта препарата. Отмена одновременно принимаемых индукторов изофермента CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие, 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 крови.

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;
- *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). Альтернативные антиконвульсанты могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол;
- *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;
- *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 (только в высоких дозах).

Поскольку повышение концентрации карбамазепина в плазме крови может привести к возникновению НР (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корректировать 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.

Поскольку повышение концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида 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-10,11-эпоксида плазме крови.

Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме крови:

- *противоэпилептические средства:* фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина) 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 потребоваться коррекция дозы карбамазепина.

Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме крови препаратов, применяемых в качестве одновременной терапии

При одновременном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме крови, уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов, в связи с чем следует учитывать необходимость коррекции дозы нижеуказанных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями:

- *анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные препараты:* бупренорфин, метадон, парацетамол (длительное применение карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) может привести к развитию гепатотоксических эффектов), феназон, трамадол;
- *антибиотики группы тетрациклина:* доксициклин, рифабутин;
- *антикоагулянты*: антикоагулянты для перорального применения (варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан);
- *антидепрессанты*: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин);
- *противорвотные средства*: апрепитант;
- *противоэпилептические средства*: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, эсликарбазепин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонизамид. Во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация мефенитоина в плазме крови может повышаться (в редких случаях).
- *противогрибковые средства*: итраконазол, вориконазол, альтернативные антиконвульсанты могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол;
- *антигельминтные средства*: празиквантел, албендазол;
- *противоопухолевые средства:* иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус;
- *антипсихотические средства (нейролептики)*: клозапин, галоперидол,

бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, арипипразол, палиперидон;

- *противовирусные средства*: ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, ритонавир, саквинавир);
- *анксиолитические средства*: алпразолам, мидазолам;
- *бронходилатирующие средства:* теофиллин;
- *контрацептивные средства*: гормональные контрацептивы (необходим подбор альтернативных методов контрацепции);
- *препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы:*
- *блокаторы «медленных» кальциевых каналов* группы дигидропиридинов (фелодипин), симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин;
- *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 одновременном применении карбамазепина с леветирацетамом в отдельных случаях отмечалось усилении токсического действия карбамазепина.

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 действующих веществ в плазме крови).

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

Карбамазепин может проявлять антагонизм действию недеполяризующих миорелаксантов (например, панкурония бромид). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует тщательно наблюдать пациента, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов.

Сообщалось о возникновении кровянистых выделений из влагалища в период между менструациями при одновременном применении препарата с гормональными контрацептивами (кровотечение «прорыва»). 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 рекомендуется отказаться от употребления алкоголя.

Одновременное применение карбамазепина и прямых антикоагулянтов для приема внутрь (например, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан) может привести к снижению концентрации перорального антикоагулянта прямого действия в плазме крови, что приводит к риску развития тромбоза. Таким образом, при необходимости одновременного применения указанных препаратов следует проявлять настороженность в отношении признаков и симптомов тромбоза.

Влияние на серологические исследования

Карбамазепин может привести к ложноположительному результату определения концентрации перфеназина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Карбамазепин и 10,11-эпоксид карбамазепина могут привести к ложноположительному результату определения концентрации трициклического антидепрессанта методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа.

Особые указания

Препарат следует принимать только под врачебным контролем.

Пациенты со смешанными формами эпилептических приступов, включающими абсанс и миоклонические приступы

Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. У пациентов 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® 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 клинический анализ крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять содержание железа в сыворотке крови.

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

При уменьшении количества лейкоцитов или тромбоцитов (или тенденции к уменьшению) на фоне терапии препаратом следует тщательно наблюдать пациента и контролировать показатели развернутого клинического анализа крови. Если выявлены признаки значительного угнетения костного мозга, препарат Тегретол® должен быть отменен.

Дерматологические реакции

При применении препарата очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Препарат Тегретол® следует немедленно отменить и произвести подбор альтернативной терапии 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) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом. Данные реакции развивались приблизительно в 1-6 случаях на 10000 впервые принимающих препарат в странах с преимущественно европеоидным населением.

Данные ретроспективного анализа у пациентов японской национальности и жителей Северной Европы продемонстрировали связь между тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, DRESS-синдром, острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) у носителей аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и применением карбамазепина.

Частота встречаемости данного аллеля у большинства населения Австралии, Азии, Африки и Северной Америки составляет менее 5%, с некоторыми исключениями в рамках 5-12%. Частота более 15% установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителях Северной Америки (племена Навахо и Сиу, в Мексике - Санора Сери), Южной Индии (Тамил Наду), и 10-15% среди других коренных жителей данных регионов.

При применении карбамазепина у возможных носителей аллеля HLA-A*3101 (например, пациентов японской национальности, европеоидов, коренных жителей Америки, латиноамериканцев, народов юга Индии и арабов) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск.

Пациентам, уже получающим терапию препаратом, 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 пациентов китайской и тайской национальностей имеется корреляция между частотой развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502. Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет 2-12%, у тайской – около 8%.

При применении карбамазепина у пациентов в странах Азиатского региона (Тайвань, Малайзия, Филиппины), где отмечается высокое распространение аллеля HLA-B*1502, было выявлено повышение частоты развития (градации «очень редко» до «редко») синдрома Стивенса-Джонсона. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 составляет: на Филиппинах и среди некоторых групп населения Малайзии – более 15%. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 в Корее и Индии составляет 2% и 6% соответственно. Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у латиноамериканцев, индейцев и японцев незначительна (<1%).

Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллеля, по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в два раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в два раза выше частоты аллелей.

При применении карбамазепина у возможных носителей аллеля HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. Не рекомендуется проведение генотипирования у представителей национальностей, в популяции которых частота встречаемости указанного аллеля низка.

Пациентам, уже получающим терапию препаратом, 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-B*1502.

Показано, что выявление пациентов с наличием аллеля HLA-B*1502 и отсутствие применения карбамазепина у таких пациентов снижает случаи карбамазепин-индуцированных синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла.

Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля состояния пациента 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 дерматологических реакций, на 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 пациента).

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

При развитии гиперчувствительности карбамазепину могут наблюдаться различные реакции, включая DRESS-синдром, отсроченные полиорганнные проявления гиперчувствительности с развитием лихорадки, сыпи, васкулита, лимфаденопатии, псевдолимфомы, артралгии, лейкопении, эозинофилии, гепатоспленомегалии, изменений показателей функции печени и синдрома деструкции желчных протоков с уменьшением их числа, которые могут возникнуть в любых комбинациях. Также возможно поражение других внутренних органов (в т. ч. легких, почек, поджелудочной железы, миокарда, толстой кишки).

В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить.

Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25-30% случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин.

Возможно развитие перекрестных реакций гиперчувствительности между карбамазепином и ароматическими противоэпилептическими средствами (например, фенитоином, пиримидоном и фенобарбиталом).

Гипонатриемия

Развитие гипонатриемии ассоциировано с применением карбамазепина. У пациентов с уже существующими поражениями почек, связанными с низким содержанием натрия в сыворотке крови, или у пациентов, получающих одновременно лекарственные средства, снижающие содержание натрия (например, диуретики, лекарственные средства, влияющие на секрецию антидиуретического гормона), следует определять сывороточное содержание натрия до начала терапии карбамазепином. После этого содержание натрия следует определять примерно через две недели, а затем ежемесячно в течение первых трех месяцев терапии, или в соответствии с клинической необходимостью. Данные факторы риска особенно часто встречаются у пожилых пациентов. При наличии гипонатриемии ограничение потребления жидкости является важным для определения состояния при наличии клинических показаний.

Гипотиреоз

Карбамазепин может снижать концентрацию гормонов щитовидной железы в сыворотке крови путем индукции ферментов, что требует увеличения дозы препаратов, применяемых для заместительной терапии у пациентов с гипотиреозом. У данной категории пациентов необходим контроль функции щитовидной железы для подбора дозы препаратов заместительной терапии.

Нарушения функции печени

Перед применением препарата Тегретол® и в процессе лечения необходимо проводить исследование функции печени, особенно у пациентов с анамнестическими данными о заболеваниях печени, а также у пожилых пациентов. В случае усугубления уже имевшихся нарушений функции печени или при развитии активного заболевания печени препарат Тегретол® следует немедленно отменить.

Нарушения функции почек

Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется проведение общего анализа мочи и определение концентрации мочевины в крови.

М-холиноблокирующая активность

Препарат обладает слабой м-холиноблокирующей активностью, поэтому следует тщательно наблюдать пациента с повышенным внутриглазным давлением, гиперплазией предстательной железы и задержкой мочи при одновременном применении указанных препаратов.

Психические нарушения

Поскольку на фоне применения препарата возможно обострение латентных психических расстройств, следует обеспечить наблюдение пожилых пациентов с целью выявления такой симптоматики как спутанность сознания и психомоторное возбуждение.

Суицидальное поведение 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 суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов не установлен. Необходимо тщательное наблюдение пациента относительно симптомов суицидального поведения и намерений и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (и ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидального поведения или намерений.

Эндокринологические нарушения

В связи с индукцией ферментов карбамазепин может ослаблять терапевтический эффект пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены и/или прогестерон. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать альтернативные методы контрацепции во время терапии препаратом. Сообщалось о возникновении кровянистых выделений из влагалища в период между менструациями при одновременном применении препарата с гормональными контрацептивами (кровотечение «прорыва»).

Беременность и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом

Применение препарата во время беременности может быть связано с риском для плода (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*). Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает потенциальные риски.

Беременных пациенток и пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом

необходимо в полной мере информировать о рисках для плода, связанных с потенциальным тератогенным эффектом карбамазепина (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата (см. подраздел *«Эндокринологические нарушения»*, а также разделы *«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»* и *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).

Определение концентрации карбамазепина в плазме крови

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

Падения

Терапия препаратом сопровождалась атаксией, головокружением, сомноленцией, гипотензией, спутанностью сознания, седацией (см. раздел *«Побочное действие»*), что может приводить к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. У пациентов, с сопутствующими заболеваниями, состояниями, или получающих одновременную медикаментозную терапию препаратами, которые могут усугублять вышеуказанные эффекты, следует регулярно оценивать риск падений на фоне длительной терапии препаратом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Способность пациента, принимающего препарат Тегретол®, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие как самого заболевания (например, судорог), так и вследствие возникновения побочных явлений, таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушение аккомодации и нарушение зрения. Пациенту следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Сироп 100 мг/5 мл: По 100 мл во флакон темного стекла с завинчивающейся крышкой, снабженной стопором. По одному флакону вместе с дозировочной ложкой и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Производитель

Дельфарм Юнинг С.А.С., 26 Рю де ля Шапель 68330, Юнинг, Франция / Delpharm Huningue S.A.S., 26 Rue de la Chapelle, 68333 Huningue, France

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования
обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»