П N012130/01 от 04.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕГРЕТОЛ®

Таблетки, 200 мг, 400 мг

Новартис Фарма С.п.А., Италия

Изменение № 4

Дата внесения изменения «_____» _____20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

Старая редакция	Новая редакция
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. Сообщалось о нарушениях развития нервной системы у детей, рожденных от женщин с эпилепсией, получавших карбамазепин отдельно или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности. Исследования, связанные с риском нарушений развития нервной системы у детей, получавших карбамазепин во время беременности, противоречивы, и риск нельзя исключить.	незаращение дужек позвонков (spina bifida) и других врожденных аномалий: дефектов развития черепно-лицевых структур, сердечно-сосудистой и других систем органов, **микроцефалия,** гипоспадии. По данным Североамериканского регистра **беременности и регистра EURAP (Европейский и международный регистр противоэпилептических препаратов и беременности)**, 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 **(95 % ДИ 2,1–4,2), а через 1 год после рождения — 5,4 % (95 % ДИ 4,5–6,4) соответственно. Частота врожденных пороков развития у пациентов, не подвергавшихся воздействию противоэпилептических препаратов составила 1,1 % (95 % ДИ 0,35–2,5). Относительный риск (ОР) врожденных аномалий у беременных женщин, получающих карбамазепин, по сравнению с беременными женщинами, не принимающими противоэпилептические препараты, составил 2,7 (95 % ДИ 1,01–7,0).** **Данные эпидемиологического исследования указывают на повышенный риск рождения детей с**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

Старая редакция	Новая редакция
	малым весом для гестационного возраста (потенциально связанный с задержкой роста плода) у беременных женщин, получающих противоэпилептические препараты (включая карбамазепин) во время беременности, по сравнению с беременными женщинами с эпилепсией, не получающими лечения. Сообщалось о нарушениях развития нервной системы **(таких как задержка развития, расстройства аутистического спектра, умственная отсталость, СДВГ и др.)** у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, получавшими карбамазепин отдельно или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности. Исследования, связанные с риском нарушений развития нервной системы у детей, получавших карбамазепин во время беременности, противоречивы, и риск нельзя исключить.
Клиническое значение Лечение препаратом Тегретол® у беременных женщин с эпилепсией должно осуществляться с особой осторожностью. 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	*Клиническое значение* Лечение препаратом Тегретол® у беременных женщин с эпилепсией должно осуществляться с особой осторожностью. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

Старая редакция	Новая редакция
ожидаемой пользы и возможного риска, особенно в первом триместре беременности.	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.	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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

Старая редакция	Новая редакция
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 вышесказанным 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 K_1. *Новорожденные*	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 вышесказанным 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 K_1. *Новорожденные*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

Старая редакция	Новая редакция
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 гепато-билиарной системы.	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 гепато-билиарной 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 гормональных контрацептивных препаратов, содержащих эстрогены и/или прогестерон. Пациенткам с сохраненным репродуктивным	*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 гормональных контрацептивных препаратов, содержащих эстрогены и/или прогестерон. Пациенткам с сохраненным репродуктивным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2055
(Входящий МЗ №4309999)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Специалист по регистрации
ООО «Новартис Фарма»

Парамазова З. Х.