МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА

Тегретол® ЦР/Tegretol® CR

Таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг

Регистрационный номер: П №012082/01

Изменение № 2

Срок введения изменений с «18» 09 2009 г.

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 когнитивные и психомоторные функции нет однозначных данных: в одних	**Фармакологические свойства** *Фармакодинамика* Карбамазепин, активное вещество препарата Тегретол ЦР, является производным дибензоазепина. Наряду с противоэпилептическим, препарат обладает также нейротропным и психотропным действием. Механизм действия карбамазепина к настоящему времени объяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны перевозбужденных нейронов, подавляет серийные разряды нейронов и снижает синаптическую передачу возбуждающих импульсов. Вероятно, основным механизмом действия карбамазепина является предотвращение повторного возникновения в деполяризованных нейронах натрий-зависимых потенциалов действия за счет блокады «действие» - зависимых и потенциалзависимых натриевых каналов. При использовании в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков), было отмечено психотропное действие препарата, включавшее положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. В отношении влияния препарата на когнитивные и психомоторные функции нет однозначных данных: в одних

исследованиях был показан двоякий или негативный эффект, который зависел от дозы препарата, в других исследованиях было выявлено положительное влияние препарата в отношении внимания и памяти. Как *нейротропное средство* препарат эффективен при ряде неврологических заболеваний. Так, например, при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва он предупреждает появление пароксизмальных болевых приступов. При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки. У больных несахарным диабетом препарат уменьшает диурез и чувство жажды. Как *психотропное средство* препарат эффективен при аффективных расстройствах, а именно, при лечении острых маниакальных состояний, при поддерживающем лечении биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития), при приступах шизоаффективного психоза, при маниакальных приступах, где он применяется в комбинации с нейролептиками, а также при маниакально-депрессивном психозе с быстрыми циклами. Способность препарата подавлять маниакальные проявления может быть обусловлена угнетением обмена допамина и норадреналина. *Фармакокинетика* *Всасывание* После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, при приеме таблетированной формы всасывание происходит относительно медленно.	исследованиях был показан двоякий или негативный эффект, который зависел от дозы препарата, в других исследованиях было выявлено положительное влияние препарата в отношении внимания и памяти. Как *нейротропное средство* препарат эффективен при ряде неврологических заболеваний. Так, например, при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва он предупреждает появление пароксизмальных болевых приступов. При синдроме алкогольной абстиненции препарат повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки. У больных несахарным диабетом препарат уменьшает диурез и чувство жажды. Как *психотропное средство* препарат эффективен при аффективных расстройствах, а именно, при лечении острых маниакальных состояний, при поддерживающем лечении биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития), при приступах шизоаффективного психоза, при маниакальных приступах, где он применяется в комбинации с нейролептиками, а также при маниакально-депрессивном психозе с быстрыми циклами. Способность препарата подавлять маниакальные проявления может быть обусловлена угнетением обмена допамина и норадреналина. *Фармакокинетика* *Всасывание* После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, при приеме таблетированной формы всасывание происходит относительно медленно.

После приема внутрь (однократного или повторного) таблеток пролонгированного действия C_{max} достигается в пределах 24 ч, ее величина приблизительно на 25% меньше, чем в случае приема обычной таблетки. При приеме таблеток пролонгированного действия колебания концентрации карбамазепина в плазме достоверно меньше, при этом достоверного снижения минимального значения равновесной концентрации не отмечается. При приеме препарата в виде таблеток пролонгированного действия 2 раза в день колебания концентрации активного вещества в плазме весьма незначительные. Биодоступность активного вещества из таблеток пролонгированного действия примерно на 15% ниже, чем у других лекарственных форм препарата для приема внутрь. Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина. Равновесные концентрации карбамазепина в плазме достигаются в течение 1-2 недель. Время ее достижения индивидуально и зависит от степени аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукции другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами, а также от состояния пациента до назначения терапии, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). *Распределение и связывание с белками плазмы крови* Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80%. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле активного вещества, не связанного с белками плазмы (20-30%). Концентрация карбамазепина в грудном	После приема внутрь (однократного или повторного) таблеток пролонгированного действия C_{max} достигается в пределах 24 ч, ее величина приблизительно на 25% меньше, чем в случае приема обычной таблетки. При приеме таблеток пролонгированного действия колебания концентрации карбамазепина в плазме достоверно меньше, при этом достоверного снижения минимального значения равновесной концентрации не отмечается. При приеме препарата в виде таблеток пролонгированного действия 2 раза в день колебания концентрации активного вещества в плазме весьма незначительные. Биодоступность активного вещества из таблеток пролонгированного действия примерно на 15% ниже, чем у других лекарственных форм препарата для приема внутрь. Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина. Равновесная концентрация карбамазепина в плазме 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 назначения терапии, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). *Распределение и связывание с белками плазмы крови* Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80%. Концентрация неизмененного карбамазепина в спинномозговой жидкости и слюне пропорциональна доле активного вещества, не связанного с белками плазмы (20-30%). Концентрация карбамазепина в грудном молоке

молоке составляет 25-60% от уровня его в плазме крови.	составляет 25-60% от уровня его в плазме крови.
Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Учитывая полную абсорбцию карбамазепина, кажущийся объем распределения составляет 0.8-1.9 л/кг.	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.	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.**
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 Р450 3А4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита - 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридана.	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 Р450 3А4. 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.	Другой важный путь метаболизма карбамазепина – образование различных моногидроксилированных производных , а также N-глюкуронидов.
Выведение	*Выведение*
Период полувыведения неизмененного карбамазепина после однократного приема препарата внутрь составляет в среднем около 36 ч, а после повторных приемов препарата - в среднем 16-24 ч в зависимости от длительности лечения (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). Показано, что у пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие ферменты печени (например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10	Период полувыведения неизмененного карбамазепина после однократного приема препарата внутрь составляет в среднем около 36 ч, а после повторных приемов препарата - в среднем 16-24 ч в зависимости от длительности лечения (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). Показано, что у пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие ферменты печени (например, фенитоин, фенобарбитал), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10

ч. При приеме внутрь карбамазепин-10,11-эпоксида средний период его полувыведения составляет примерно 6 часов. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% с калом. Около 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита. После однократного приема внутрь 30% карбамазепина выводится с мочой в виде конечных продуктов эпоксидирования. *Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов.* У детей, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на кг массы тела, по сравнению со взрослыми. Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста). Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени до настоящего времени не имеется.	ч. При приеме внутрь карбамазепин-10,11-эпоксида средний период его полувыведения составляет примерно 6 часов. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% с калом. Около 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита. После однократного приема внутрь 30% карбамазепина выводится с мочой в виде конечных продуктов эпоксидирования. *Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов.* У детей, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на кг массы тела, по сравнению со взрослыми. Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста). Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени до настоящего времени не имеется.
Побочное действие Определенные виды нежелательных реакций, например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, чувство усталости, диплопия), желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения препаратом, при использовании чрезмерно высокой первоначальной дозы препарата или при лечении больных пожилого возраста. Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием	**Побочное действие** Определенные виды нежелательных реакций, например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, чувство усталости, диплопия), желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения препаратом, при использовании чрезмерно высокой первоначальной дозы препарата или при лечении больных пожилого возраста. Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием

относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать концентрацию активного вещества в плазме крови.	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, "иногда" - ≥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, "иногда" - ≥1/1000 - <1/100 "редко" - ≥1/10 000 - <1/1000, "очень редко" - <1/10 000, в том числе и отдельные сообщения.*
Психические нарушения: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство, агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.	*Психические нарушения:* редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство, агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза.
Со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации зрения (например, затуманивание зрения); иногда - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор /asterixis/, мышечная дистония, тики); нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезии, парез; очень редко - вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром.	*Со стороны нервной системы:* очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации зрения (например, затуманивание зрения); иногда - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор /asterixis/, мышечная дистония, тики); нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезии, парез; очень редко - вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром.
Со стороны кожи и ее придатков: очень часто - аллергический дерматит, крапивница, которая может быть значительно выраженной; иногда - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - системная красная волчанка, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос. Сообщалось о редких случаях	*Со стороны кожи и ее придатков:* очень часто - аллергический дерматит, крапивница, которая может быть значительно выраженной; иногда - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - системная красная волчанка, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос. Сообщалось о редких случаях

гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом препарата остается неясной. *Со стороны системы кроветворения:* очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко - лейкоцитоз, лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, 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. *Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; иногда – диарея, запор; редко - боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит. *Со стороны гепатобилиарной системы:* очень часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение уровня щелочной фосфатазы крови; иногда - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность. *Реакции повышенной чувствительности:* редко - мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками,	гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом препарата остается неясной. *Со стороны системы кроветворения:* 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. *Со стороны ЖКТ:* очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; иногда – диарея, запор; редко - боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит. *Со стороны гепатобилиарной системы:* очень часто - повышение уровня гамма-глутаминтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение уровня щелочной фосфатазы крови; иногда - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность. *Реакции повышенной чувствительности:* редко - мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками,

напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка); очень редко - асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек. При возникновении указанных выше реакций повышенной чувствительности применение препарата должно быть прекращено. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - нарушения внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко - брадикардия, аритмии, AV блокада с обмороками, сосудистый коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболии (например, тромбоэмболия легочной артерии). *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 - повышение уровня пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как галакторея, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение уровня L-тироксина (свободный тироксин, тироксин, трийодтиронин) и повышение уровня тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение	напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка); очень редко - асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек. При возникновении указанных выше реакций повышенной чувствительности применение препарата должно быть прекращено. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - нарушения внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко - брадикардия, аритмии, AV блокада с обмороками, сосудистый коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни, тромбофлебит, тромбоэмболия (например, тромбоэмболия легочной артерии). *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 - повышение уровня пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как галакторея, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение уровня L-тироксина (свободный тироксин, тироксин, трийодтиронин) и повышение уровня тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение

уровня кальция и 25-гидрокси-холекальциферола в крови), что приводит к остеомаляции/остеопорозу; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов. *Со стороны мочеполовой системы:* очень редко - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/импотенция, нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности). *Со стороны органов чувств:* очень редко - нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления; расстройства слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука. *Со стороны скелетно-мышечной системы:* редко- мышечная слабость, очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги. *Со стороны дыхательной системы:* очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией. *Изменение результатов лабораторных исследований:* очень редко - гипогаммаглобулинемия. При применении карбамазепина у больных в странах Азиатского региона (Таиланд, Малайзия, Филиппины) отмечалось повышение частоты развития (от градации «очень редко» до «редко») тяжелых дерматологических реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).	уровня кальция и 25-гидрокси-холекальциферола в крови), что приводит к остеомаляции/остеопорозу; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов. *Со стороны мочеполовой системы:* очень редко - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/импотенция, нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности). *Со стороны органов чувств:* очень редко - нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления; расстройства слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука. *Со стороны скелетно-мышечной системы:* редко- мышечная слабость, очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги. *Со стороны дыхательной системы:* очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией. *Изменение результатов лабораторных исследований:* очень редко - гипогаммаглобулинемия.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Цитохром Р4503А4 (CYP 3A4) является основным ферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита).	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Цитохром Р4503А4 (CYP 3A4) является основным ферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита).

Одновременное применение с Тегретолом ЦР ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов 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 CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие, приводить к повышению уровней карбамазепина в плазме крови. Карбамазепин является сильным индуктором CYP3A4 и ферментных печеночных систем первой и второй фазы и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме.	Одновременное применение с Тегретолом ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов 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 CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие, приводить к повышению уровней карбамазепина в плазме крови. Карбамазепин является сильным индуктором CYP3A4 и ферментных печеночных систем первой и второй фазы и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися 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 микросомального фермента эпоксид гидролазы, применение Тегретола ЦР вместе с ингибиторами эпоксид гидролазы может приводить к повышению в пламзе крови концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида.**
Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепин и/или карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме: декстропропоксифен, ибупрофен, даназол, макролидные антибиотики (например, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин); флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилоксазин, стирипентол, вигабатрин, азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол), лоратадин, терфенадин, локсапин, оланзапин, кветиапин,	*Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:* декстропропоксифен, ибупрофен, даназол, макролидные антибиотики (например, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин); флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилоксазин, стирипентол, вигабатрин, азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол), лоратадин, терфенадин, оланзапин,

изониазид, ингибиторы вирусной протеазы для лечения ВИЧ-инфекции (например, ритонавир), ацетазоламид, верапамил, дилтиазем, омепразол, оксибутинин, дантролен, тиклопидин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах), верапамил, дилтиазем, декстропропоксифен, ибупролфен, вилоксазин, тразодон, омепразол, флуоксетин, флувоксамин, ацетазоламид, даназол, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); возможно - циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); нефазодон, макролидные антибиотики (например, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин); азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол), терфенадин, лоратадин, ингибиторы вирусной протеазы при терапии ВИЧ-инфекции (например, ритонавир), изониазид, локсапин, оланзапин, оксибутинин, дантролен, тиклопидин.. При одновременном применении карбамазепина с локсапином, кветиапином, придомином, вальпроевой кислотой отмечалось повышение активного метаболита - карбамазепина-10,11-эпоксида. Поскольку повышение уровня карбамазепина и/или 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 в плазме крови. *Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме:* фелбамат, метсуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон, прогабид, теофиллин, аминофиллин, изотретиноин, рифампицин, цисплатин или доксорубицин, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), и, хотя данные	изониазид, ингибиторы вирусной протеазы для лечения ВИЧ-инфекции (например, ритонавир), ацетазоламид, верапамил, дилтиазем, омепразол, оксибутинин, дантролен, тиклопидин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах), возможно - циметидин, дезипрамин. Поскольку повышение уровня **карбамазепина в плазме крови** может привести к возникновению побочных реакций (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корригировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина в плазме крови. ***Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови:*** **локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и вальпромид.** Поскольку повышение уровня 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 Тегретола ЦР и/или регулярно определять концентрацию к в карбамазепина-10,11-эпоксида плазме крови. *Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме* ***крови:*** фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин и фосфенитоин, примидон, теофиллин, аминофиллин, изотретиноин, рифампицин, цисплатин или доксорубицин, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), и, хотя данные

частично противоречивы, возможно, также клоназепам, вальпроевая кислота или вальпромид. При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы Тегретола ЦР. *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: метадон, парацетамол, феназон (антипирин), трамадол, доксициклин, пероральные антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон, дикумарол и ацетокумарол), бупропион, циталопрам, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин. нортриптилин, кломипрамин), клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонисамид, интраконазол, празиквантел, иматиниб, клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, ципразидон, применяемые при терапии ВИЧ-инфекции (индинавир, ритонавир, саквиновир), алпразолам, мидазолам, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов группы дигидропиридинов (например фелодипин), дигоксин, пероральные контрацептивные средства (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), глюкокортикостероиды (например, преднизолон, дексаметазон), циклоспорин, эверолимус, левотироксин, препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоина - повышаться (в редких	частично противоречивы, возможно, также клоназепам При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы Тегретола. *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: метадон, парацетамол, феназон (антипирин), трамадол, доксициклин, пероральные антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол), бупропион, циталопрам, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонизамид, итраконазол, празиквантел, иматиниб, клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, применяемые при терапии ВИЧ-инфекции (индинавир, ритонавир, саквинавир), алпразолам, мидазолам, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов группы дигидропиридинов (например фелодипин), дигоксин, пероральные контрацептивные средства (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), глюкокортикостероиды (например, преднизолон, дексаметазон), циклоспорин, эверолимус, левотироксин, препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоина - повышаться (в редких

случаях). *Комбинации, которые следует принимать во внимание* При назначении карбамазепина вместе с леветирацетамом в отдельных случаях отмечалось усилении токсического действия карбамазепина. При совместном применении карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) возможно снижение биодоступности последнего. Известны сообщения об усилении гепатотоксичности, вызванной изониазидом, в тех случаях, когда он применялся одновременно с карбамазепином. Комбинированное применение карбамазепина и лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации - даже при терапевтических концентрациях активных веществ в плазме крови). Одновременное применение карбамазепина с некоторыми диуретическими средствами (гидрохлоротиазидом, фуросемидом) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями. Карбамазепин может проявлять антагонизм действию недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует осуществлять внимательное наблюдение за пациентами, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов. Сообщалось о возникновении у женщин кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись пероральные контрацептивы. Препарат может снижать терапевтический эффект	случаях). *Комбинации, которые следует принимать во внимание* При назначении карбамазепина вместе 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 активных веществ в плазме крови). Одновременное применение карбамазепина с некоторыми диуретическими средствами (гидрохлоротиазидом, фуросемидом) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями. Карбамазепин может проявлять антагонизм действию недеполяризующих мышечных релаксантов (например, панкурония бромид). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует осуществлять внимательное наблюдение за пациентами, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов. Сообщалось о возникновении у женщин кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись пероральные контрацептивы. Препарат может

пероральных контрацептивных препаратов вследствие индукции микросомальных ферментов. Карбамазепин, так же как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим, пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя. Совместный прием с грейпфрутовым соком может повысить уровень карбамазепина в плазме.	снижать терапевтический эффект пероральных контрацептивных препаратов вследствие индукции микросомальных ферментов. Карбамазепин, так же как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим, пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя. Совместный прием с грейпфрутовым соком может повысить уровень карбамазепина в плазме.
Особые указания Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако, в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять концентрацию железа в сыворотке крови. Препарат должен применяться только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения. Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, язвы в полости рта, беспричинное возникновение кровоподтеков, геморрагий в виде петехий или пурпуры.	**Особые указания** Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако, в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять концентрацию железа в сыворотке крови. Препарат должен применяться только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения. Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, язвы в полости рта, беспричинное возникновение кровоподтеков, геморрагий в виде петехий или пурпуры. **При применении Тегретола ЦР очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и**

	токсический эпидермальный некролиз (синдром 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. **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, 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 и американоидной (латиноамериканцы и индейцы) рас 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 лица европеоидной, негроидной и американоидной рас проведение генотипирования по аллелю HLA-**

	B*1502 перед назначением Тегретола ЦР необязательно. **Пациентам, уже получающим терапию Тегретолом ЦР, 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 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 Тегретола 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 макулярная или макулопапулезная экзантема, в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми, обычно проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. Тем не менее, пациент должен находиться под наблюдением врача.	Слабо выраженные кожные реакции, например, изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема, в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми, обычно проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. **Тем не менее, 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 макулярная или макулопапулезная экзантема) не установлена.**
При развитии гиперчувствительности к Тегретолу ЦР у больных могут наблюдаться как отдельные поражения кожи, печени, кровеносной и лимфатической систем или других органов, так и системные реакции.	При развитии гиперчувствительности к Тегретолу ЦР у больных могут наблюдаться как отдельные поражения кожи, печени, кровеносной и лимфатической систем или других органов, **так и их сочетание, что следует рассматривать как системную реакцию.**
Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует проинформировать о возможности развитие реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин приблизительно в 25-30% случаев. Перекрестные реакции повышенной чувствительности также могут возникнуть между карбамазепином и фенитоином. Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и уровня мочевины в крови.	Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует проинформировать о возможности развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин приблизительно в 25-30% случаев. Перекрестные реакции повышенной чувствительности также могут возникнуть между карбамазепином и фенитоином. Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и уровня мочевины в крови. **Перед назначением Тегретола ЦР и в процессе лечения необходимо исследование функции печени, особенно у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях печени, а также у пациентов пожилого возраста. В случае усиления уже имевшихся нарушений функции печени или при появлении активного заболевания печени Тегретол ЦР следует немедленно отменить.**
Препарат обладает слабой антихолинергической активностью. Поэтому в случае применения препарата	Препарат обладает слабой антихолинергической активностью. Поэтому в случае применения препарата

у пациентов с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя. К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза. Однако, причинная взаимосвязь этих нарушений с приемом препарата к настоящему времени не доказана. Препарат может снизить эффективность лекарственных средств, содержащих эстрогены и/или прогестерон, поэтому женщинам детородного возраста в период лечения препаратом следует применять альтернативные методы предохранения от беременности. Хотя взаимосвязь между дозой препарата, концентрацией карбамазепина в плазме крови, его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение концентрации карбамазепина может быть целесообразным в следующих ситуациях: при резком повышении частоты приступов, для того, чтобы проверить, принимает ли пациент препарат должным образом; во время беременности; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушения всасывания препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств. Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо отменить препарат у больного эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама, вводимого внутривенно или ректально, или фенитоина, вводимого внутривенно). Возможно развитие перекрестных реакций повышенной чувствительности к карбамазепину и окскарбазепину приблизительно у 25-30% пациентов. Перед назначением препарата	у пациентов с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя. К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза. Однако, причинная взаимосвязь этих нарушений с приемом препарата к настоящему времени не доказана. Препарат может снизить эффективность лекарственных средств, содержащих эстрогены и/или прогестерон, поэтому женщинам детородного возраста в период лечения препаратом следует применять альтернативные методы предохранения от беременности. Хотя взаимосвязь между дозой препарата, концентрацией карбамазепина в плазме крови, его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение концентрации карбамазепина может быть целесообразным в следующих ситуациях: при резком повышении частоты приступов, для того, чтобы проверить, принимает ли пациент препарат должным образом; во время беременности; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушения всасывания препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств. Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо отменить препарат у больного эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама, вводимого внутривенно или ректально, или фенитоина, вводимого внутривенно). Возможно развитие перекрестных реакций повышенной чувствительности к карбамазепину и окскарбазепину приблизительно у 25-30% пациентов. Перед назначением препарата

ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок. *Влияние на способность водить автомобиль и управлять механизмами* Способность пациента, принимающего Тегретол ЦР, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружений и сонливости. Поэтому при вождении автомобиля или управлении механизмами пациенту следует проявлять осторожность.	ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок. *Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами* Способность пациента, принимающего Тегретол ЦР, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружений и сонливости. Поэтому при вождении автомобиля или управлении механизмами пациенту следует проявлять осторожность.

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

«11» марта 2009 г.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
00 00 00 00 00 00 2