МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Тегретол® ЦР

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг

Новартис Фарма С.п.А., Италия.

Изменение №3

Дата внесения Изменения « » 170911 20 г.

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

Способ применения и дозы Внутрь. Препарат можно принимать во время еды, после еды или в промежутках между приемами пищи. Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости. Препарат можно применять как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Таблетки пролонгированного действия (целую таблетку или половину, если так назначено врачом) следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Так как активное вещество высвобождается из таблеток пролонгированного действия медленно и постепенно, они назначаются 2 раза в день. Учитывая, что Тегретол ЦР назначается 2 раза в сутки, оптимальную схему терапии определяет врач на основании приведенных рекомендаций. Перевод больного с приема Тегретола в форме обычных таблеток на прием Тегретола ЦР таблеток пролонгированного действия. Клинический опыт показывает, что у некоторых больных при использовании таблеток пролонгированного действия может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата. Учитывая лекарственные взаимодействия	**Способ применения и дозы** Внутрь. Препарат можно принимать во время еды, после еды или в промежутках между приемами пищи. Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости. Препарат можно применять как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Таблетки пролонгированного действия (целую таблетку или половину, если так назначено врачом) следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Так как активное вещество высвобождается из таблеток пролонгированного действия медленно и постепенно, они назначаются 2 раза в день. Учитывая, что препарат Тегретол® ЦР назначается 2 раза в сутки, оптимальную схему терапии определяет врач на основании приведенных рекомендаций. Перевод больного с приема препарата Тегретол® в форме обычных таблеток на прием препарата Тегретол® ЦР таблеток пролонгированного действия. Клинический опыт показывает, что у некоторых больных при использовании таблеток пролонгированного действия может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата. Учитывая лекарственные взаимодействия

и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы препарата следует подбирать с осторожностью.	и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозы препарата следует подбирать с осторожностью.
Эпилепсия	***Эпилепсия***
По возможности, препарат следует назначать в виде монотерапии.	По возможности, препарат следует назначать в виде монотерапии.
Препарат обычно неэффективен при малых припадках (petit mal, абсанс) и миоклонических приступах.	Препарат обычно неэффективен при малых припадках (petit mal, абсанс) и миоклонических приступах.
Лечение начинают с применения небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта.	Лечение начинают с применения небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта.
Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации активного вещества в плазме крови.	Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации активного вещества в плазме крови.
При добавлении Тегретола ЦР к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу Тегретола ЦР повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.	При добавлении препарата Тегретол® ЦР к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу препарата Тегретол® ЦР повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.
Для взрослых начальная доза карбамазепина составляет по 100-200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе по 400 мг 2-3 раза в сутки. Некоторым больным может потребоваться увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг.	Для взрослых и **детей старше 16 лет** начальная доза карбамазепина составляет по 100-200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе по 400 мг 2-3 раза в сутки. Некоторым больным может потребоваться увеличение суточной дозы

Тегретол ЦР, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой, следует применять у детей в возрасте 4 лет и старше. У детей младше трех лет Тегретол предпочтительно применять в форме сиропа в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы. У детей в возрасте старше 4 лет лечение может быть начато с применения 100 мг/сут; дозу повышают постепенно, на 100 мг в неделю.

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

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

Невралгия тройничного нерва

Начальная доза составляет 200-400 мг в сутки. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Затем дозу постепенно понижают до минимальной поддерживающей.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов пожилого возраста составляет по 100 мг 2 раза в сутки.

до 1600 мг или 2000 мг.

Препарат Тегретол® ЦР, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, следует применять у детей в возрасте 4 лет и старше. У детей младше трех лет препарат Тегретол® ЦР предпочтительно применять в форме сиропа в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы. У детей в возрасте старше 4 лет лечение может быть начато с применения 100 мг/сут; дозу повышают постепенно, на 100 мг в неделю.

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

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

Невралгия тройничного нерва

Начальная доза составляет 200-400 мг в сутки. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза в сутки). Затем дозу постепенно понижают до минимальной поддерживающей.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов пожилого возраста составляет по 100 мг 2 раза в сутки.

Синдром алкогольной абстиненции Средняя доза составляет по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней доза может быть повышена (например, до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинают с применения препарата в комбинации с препаратами, оказывающими седатовное и снотворное действия (например, с клометиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом может быть продолжено в виде монотерапии.	***Синдром алкогольной абстиненции*** Средняя доза составляет по 200 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней доза может быть повышена (например, до дозы по 400 мг 3 раза в сутки). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинают с применения препарата в комбинации с препаратами, оказывающими седатовное и снотворное действия (например, с клометиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом может быть продолжено в виде монотерапии.
Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза Средняя доза для взрослых составляет по 200 мг 2-3 раза в сутки. У детей доза препарата должна быть уменьшена в соответствии с возрастом и массой тела ребенка.	***Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза*** Средняя доза для взрослых составляет по 200 мг 2-3 раза в сутки. У детей доза препарата должна быть уменьшена в соответствии с возрастом и массой тела ребенка, **но суточная доза препарата не должна превышать 600 мг.**
Болевой синдром при диабетической невропатии Средняя доза составляет по 200 мг 2-4 раза в сутки.	***Болевой синдром при диабетической невропатии*** Средняя доза составляет по 200 мг 2-4 раза в сутки.
Острые маниакальные состояния и поддерживающее лечение аффективных	***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.	*(биполярных) расстройств* Суточная доза составляют 400-1600 мг. Средняя суточная доза - 400-600 мг (в 2-3 приема). При остром маниакальном состоянии дозу следует повышать довольно быстро. При поддерживающей терапии биполярных расстройств в целях обеспечения оптимальной переносимости каждое следующее повышение дозы должно быть небольшим, суточная доза увеличивается постепенно. ***Прекращение приема препарата*** **Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо отменить препарат у больного эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама или фенитоина, вводимых внутривенно).**
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	**Побочное действие** Определенные виды нежелательных реакций, 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, 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. 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. *Со стороны нервной системы:* очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости; часто -	препаратом, или 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. При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: "очень часто" - ≥1/10, "часто" - ≥1/100 - <1/10, **"нечасто"** - ≥1/1000 - <1/100 "редко" - ≥1/10 000 - <1/1000, "очень редко" - <1/10 000, в том числе и отдельные сообщения. ***Нарушения психики:*** редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство, агрессия, ажитация, дезориентация; очень редко - активация психоза. ***Нарушения со стороны нервной системы:*** очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости;

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.	часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации (например, затуманивание зрения); **нечасто** - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, «порхающий» тремор /asterixis/, мышечная дистония, тики), нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия), хореоатетоз, периферическая нейропатия, парестезии, парез; очень редко - вкусовые нарушения, злокачественный нейролептический синдром.
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.	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*** очень часто - аллергический дерматит, крапивница, которая может быть значительно выраженной; **нечасто** - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - системная красная волчанка, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, **многоформная** и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос.
Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом препарата остается неясной.	Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинно-**следственная** связь этого осложнения с приемом препарата остается неясной.
Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения; часто -	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*** очень 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 ЖКТ:* очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; иногда – диарея, запор; редко - боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит. *Со гепатобилиарной системы:* очень часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения;	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. ***Нарушения со стороны пищеварительной системы:*** очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; **нечасто** – диарея, запор; редко - боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*** очень часто - повышение **активности** гамма-глутаминтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что

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.	обычно не имеет клинического значения; часто - повышение **активности** щелочной фосфатазы крови; **нечасто** - повышение **активности** трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, **деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа,** желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.
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	***Нарушения со стороны иммунной системы:*** редко - **полиорганная** гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени и **деструкция внутрипеченочных желчных протоков с уменьшением их числа** (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, 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	применение препарата должно быть прекращено. ***Нарушения со стороны сердца:*** редко - нарушения внутрисердечной проводимости; очень редко - брадикардия, аритмии, AV блокада с обмороками, **хроническая** сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни **сердца.** ***Нарушения со стороны сосудов:*** редко – **повышение или снижение артериального давления;** очень редко - коллапс, тромбофлебит, тромбоэмболии (например, тромбоэмболия легочной артерии). ***Нарушения со стороны эндокринной системы:*** часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемии разведения), сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - повышение **концентрации** пролактина крови, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями как галакторея, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение **концентрации** тироксина

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.	(свободной и связанной фракции) и трийодтиронина и повышение **концентрации** тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение **содержания** кальция и 25-гидроксихолекальциферола в крови), что приводит к остеомаляции/остеопорозу; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности, и триглицеридов. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*** очень редко - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции/импотенция, нарушения сперматогенеза (уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности). ***Нарушения со стороны органа зрения:*** очень редко - помутнение хрусталика, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*** очень редко - расстройства слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.

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.	***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*** редко - мышечная слабость, очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***: очень редко - реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией. ***Лабораторные и инструментальные данные***: очень редко - гипогаммаглобулинемия.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** **Карбамазепин не рекомендуется применять вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Перед назначением препарата ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок.**
Р4503А4 (CYP 3A4) является основным ферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с Тегретолом ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою	Цитохром Р4503А4 (CYP 3A4) является основным **изоферментом,** обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с препаратом ингибиторов изофермента CYP3A4 может привести к повышению

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.	концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов **изофермента** CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению его концентрации в плазме и, следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта препарата. Отмена одновременно принимаемых индукторов **изофермента** CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие, приводить к повышению **концентрации** карбамазепина в плазме крови. Карбамазепин является мощным индуктором **изофермента** CYP3A4 и **других** ферментных печеночных систем первой и второй фазы и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися **изоферментом** CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме.
Поскольку превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи микросомального фермента эпоксид гидролазы, применение Тегретола ЦР вместе с ингибиторами эпоксид гидролазы может приводить к повышению в плазе крови концентрации	Поскольку превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи **микросомальной эпоксидгидролазы,** применение карбамазепина вместе с ингибиторами **микросомальной** эпоксидгидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации

карбамазепин-10,11-эпоксида. *Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:* 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), возможно - циметидин, дезипрамин.	карбамазепин-10,11-эпоксида. *Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:* • ***анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты*: декстропропоксифен, ибупрофен;** • ***противоопухолевые средства (андроген)*: даназол;** • ***макролидные антибиотики*: эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин;** • ***антидепрессанты:* возможно, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилоксазин;** • ***противоэпилептические средства*: стирипентол, вигабатрин;** • ***противогрибковые средства:* производные азола (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол);** • **блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов: лоратадин, терфенадин;** • ***антипсихотические средства***

	(нейролептики): **оланзапин;** • **противотуберкулезные средства: изониазид;** • ***противовирусные средства*: ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир);** • ***противоглаукомные средства (ингибиторы карбоангидразы)*: ацетазоламид;** • ***гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов)*: верапамил, дилтиазем;** • ***противоязвенные средства (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов)*: омепразол, циметидин;** • ***миорелаксанты:* оксибутинин, дантролен;** • ***антиагрегантные средства*: тиклопидин;** • ***другие лекарственные средства и продукты питания:* грейпфрутовый сок, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах).**
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	Поскольку повышение **концентрации** карбамазепина в плазме крови может привести к возникновению побочных реакций (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих

препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина в плазме крови. Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови: локсапин, кветиапин, придомин, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид и валпромид. 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, метсуксимид, 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.	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 **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 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 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 ацетокумарол), бупропион, циталопрам,	При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы **карбамазепина.** *Влияние карбамазепина на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии.* При совместном применении с карбамазепином возможно снижение концентрации в плазме, уменьшение или даже полное прекращение действия некоторых препаратов. При одновременном применении с карбамазепином может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: • ***анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные препараты*: бупренорфин,**

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 случаях).	**метадон, парацетамол, феназон, трамадол;** • ***антибиотики группы тетрациклина:*** **доксициклин;** • ***непрямые антикоагулянты:*** **варфарин, фенпрокумон, дикумарол и аценокумарол;** • ***антидепрессанты:*** **бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин);** • ***противоэпилептические средства:*** **клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонизамид. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а концентрация мефенитоина - повышаться (в редких случаях).** • ***противогрибковые средства:*** **итраконазол;**

	• *антигельминтные средства*: празиквантел; • *противоопухолевые средства:* иматиниб; • *антипсихотические средства (нейролептики)*: клозапин, галоперидол, бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон; • *противовирусные средства*: ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, ритонавир, саквинавир); • *анксиолитические средства:* алпразолам, мидазолам; • *бронходилатирующие средства*: теофиллин; • *контрацептивные средства*: гормональные контрацептивы (необходим подбор альтернативных методов контрацепции); • *гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов группы дигидропиридинов)*: фелодипин; • *сердечные гликозиды*: дигоксин; • *глюкокортикостероиды:* преднизолон, дексаметазон; • *иммунодепрессивные средства:* циклоспорин, эверолимус;

	• *средства для лечения заболеваний щитовидной железы:* **левотироксин;** • *другие лекарственные средства и продукты питания:* **препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.**
Комбинации, которые следует принимать во внимание При назначении карбамазепина вместе с леветирацетамом в отдельных случаях 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)	*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). В случае применения такой комбинации лекарственных средств может возникнуть необходимость в повышении дозы указанных миорелаксантов; следует осуществлять внимательное наблюдение за пациентами, так как возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов. Сообщалось о возникновении у женщин кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись пероральные контрацептивы. Препарат может снижать терапевтический эффект пероральных контрацептивных препаратов вследствие индукции микросомальных ферментов. Карбамазепин, так же как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим, пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя. Совместный прием с грейпфрутовым соком может повысить уровень карбамазепина в плазме. **Особые указания**	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 **гормональные** контрацептивы. Препарат может снижать эффект гормональных контрацептивов вследствие индукции микросомальных ферментов. Карбамазепин, так же как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим, пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя. **Особые указания** ***Пациенты со смешанными формами***

	эпилептических приступов, включающими абсанс и миоклонические приступы
Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах.	Препарат обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. **У больных со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов препарат Тегретол® ЦР следует отменить.**
	Снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов
Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако, в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять концентрацию железа в сыворотке крови. Препарат должен применяться только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения.	Во время применения препарата с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако в большинстве случаев эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять концентрацию железа в сыворотке крови.

Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, язвы в полости рта, беспричинное возникновение кровоподтеков, геморрагий в виде петехий или пурпуры.	Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, язвы в полости рта, беспричинное возникновение кровоподтеков, геморрагий в виде петехий или пурпуры. **В тех случаях, когда во время лечения отмечено низкое содержание лейкоцитов или тромбоцитов (или тенденция к их снижению), следует внимательно наблюдать за состоянием пациента и показателями развернутого клинического анализа крови. Если выявлены признаки значительного угнетения костного мозга, препарат Тегретол® ЦР должен быть отменен.**
При применении Тегретола ЦР очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).	*Дерматологические реакции* При применении препарата Тегретол® ЦР очень редко отмечались тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). **Препарат Тегретол® ЦР следует немедленно отменить в том случае, если отмечаются признаки и симптомы,**

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	**предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций - например, синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла.** При развитии тяжелых (в ряде случаев угрожающих жизни больного) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар. В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом. 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	Южной Азии, включая Индию, - 2-4%, в Японии и Кореи – менее 1%. Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у **латиноамериканцев и индейцев** незначительна. При назначении карбамазепина возможным носителям аллеля HLA-B*1502 (например, лицам китайской национальности) рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Назначать препарат носителям данного аллеля следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск. У лиц европеоидной, негроидной рас, **латиноамериканцев и индейцев** проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед назначением препарата Тегретол® ЦР необязательно. Пациентам, уже получающим терапию препаратом Тегретол® ЦР, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, 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

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.	синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла возможно у пациентов отрицательных по аллелю HLA-B*1502. Также во многих случаях у лиц китайской национальности положительных по аллелю HLA-B*1502 при применении препарата Тегретол® ЦР не отмечалось развития синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла.
Влияние других факторов, таких как доза противосудорожных лекарственных средств, комплаентность пациентов, одновременная терапия другими препаратами, сопутствующие заболевания или уровень контроля за дерматологическими реакциями, на частоту развития тяжелых кожных реакций (и смертность у больных с синдромом Стивенса-Джонсона и синдромом Лайелла) не установлено.	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, 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	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

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 их сочетание, что следует рассматривать как системную реакцию. 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	реакций пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью своевременного прекращения терапии препаратом в случае ухудшения состояния больного). Взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-B*1502 и развитием нетяжелых кожных реакций (таких как реакции гиперчувствительности, изолированная **макулезная** или макулопапулезная экзантема) не установлена. ***Реакции гиперчувствительности*** При развитии гиперчувствительности к препарату Тегретол® ЦР у больных могут наблюдаться как отдельные поражения кожи, печени **(включая поражение внутрипеченочных желчных протоков)** кровеносной и лимфатической систем или других органов, так и их сочетание, что следует рассматривать как системную реакцию. **В случае развития проявлений и симптомов гиперчувствительности к препарату Тегретол® ЦР препарат следует немедленно отменить.** Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25-30% случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин. Перекрестная реакция повышенной чувствительности встречается также

между карбамазепином и фенитоином. 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 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.	между карбамазепином и фенитоином. ***Нарушения функции печени*** Перед назначением препарата Тегретол® ЦР и в процессе лечения необходимо исследование функции печени, особенно у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях печени, а также у пациентов пожилого возраста. В случае усиления уже имевшихся нарушений функции печени или при появлении активного заболевания печени препарат Тегретол® ЦР следует немедленно отменить. ***Нарушения функции почек*** Перед началом лечения препаратом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и **определение концентрации** мочевины в крови. ***М-холиноблокирующая активность*** Препарат обладает слабой м-холиноблокирующей активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя. ***Психические нарушения*** Поскольку на фоне применения препарата возможно обострение латентных психических расстройств, следует обеспечить наблюдение за пожилыми пациентами с целью выявления такой симптоматики как спутанность сознания и

	психомоторное возбуждение. ***Суицидальное поведения или намерения*** **У пациентов, получавших противосудорожные препараты по ряду показаний, отмечались случаи суицидального поведения или намерений. Результаты метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов не установлен. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за симптомами суицидального поведения и намерений и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидального поведения или намерений.**
Препарат может снизить эффективность лекарственных средств, содержащих эстрогены и/или прогестерон, поэтому женщинам детородного возраста в период лечения препаратом следует применять альтернативные методы предохранения от беременности..	***Эндокринологические нарушения*** Препарат может снизить эффективность лекарственных средств, содержащих эстрогены и/или прогестерон, поэтому женщинам детородного возраста в период лечения препаратом следует применять альтернативные методы предохранения от

	беременности. К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза. Однако причинная взаимосвязь этих нарушений с приемом препарата к настоящему времени не доказана.
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	*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 препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько лекарственных средств. ***Прекращение приема препарата*** Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо отменить препарат у больного эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое

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.	средство должен осуществляться под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама, вводимого внутривенно или ректально, или фенитоина, вводимого внутривенно).
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.	***Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций.*** Способность пациента, принимающего препарат Тегретол® ЦР, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие возникновения головокружений и сонливости. Поэтому при управлении автотранспортом и работе с механизмами пациенту следует проявлять осторожность.

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