ЛП-№(000686)-(РГ-RU) от 23.08.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тегретол ЦР, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Тегретол ЦР, 400 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карбамазепин.

Тегретол ЦР, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг карбамазепина.

Тегретол ЦР, 400 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 400 мг карбамазепина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Тегретол ЦР, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Светло-оранжевые с коричневатым оттенком, овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с риской на каждой стороне. На одной стороне маркировано "H/C", на другой - "C/G".

Тегретол ЦР, 400 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Коричнево-оранжевые, овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, с риской на каждой стороне. На одной стороне маркировано "ENE/ENE", на другой - "CG/CG".

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тегретол ЦР показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 4 лет для лечения:

- эпилепсии:
  - сложных или простых парциальных эпилептических приступов (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее;
  - генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов;
  - смешанных форм эпилептических приступов;
- острых маниакальных состояний и поддерживающей терапии биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или ослабления клинических проявлений обострения;
- синдрома алкогольной абстиненции;
- идиопатической невралгии тройничного нерва и невралгии тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичной и атипичной);
- идиопатической невралгии языкоглоточного нерва.

Препарат Тегретол ЦР, как правило, не эффективен при абсансах и миоклонус-эпилепсии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Перевод пациента с приема препарата Тегретол в форме обычных таблеток на прием препарата Тегретол ЦР, таблеток пролонгированного действия: клинический опыт показывает, что у некоторых пациентов при применении таблеток пролонгированного действия может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата.

Эпилепсия

По возможности, препарат Тегретол ЦР следует применять в монотерапии.

Препарат Тегретол ЦР 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.

Доза карбамазепина подбирается индивидуально для достижения адекватного контроля судорожных состояний. Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации действующего вещества в плазме крови, которая обычно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

составляет 4-12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

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

Для взрослых и детей старше 16 лет начальная доза карбамазепина составляет 100-200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе 400 мг 2-3 раза в сутки. Некоторым пациентам может потребоваться увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг.

Невралгия тройничного нерва и невралгия языкоглоточного нерва

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

Максимальная рекомендованная доза для взрослых составляет 1200 мг в сутки. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом Тегретол ЦР до возникновения следующего болевого приступа.

Рекомендуемая начальная доза для пожилых пациентов составляет по 100 мг 2 раза в сутки, затем дозу медленно повышают до достижения разрешения болевого синдрома, что обычно достигается при дозе по 200 мг 3-4 раза в сутки. Далее следует постепенно снижать дозу до минимальной поддерживающей.

При невралгии тройничного нерва у данной категории пациентов максимальная рекомендованная доза составляет 1200 мг в сутки. При разрешении болевого синдрома следует постепенно прекращать терапию препаратом Тегретол ЦР до возникновения следующего болевого приступа.

Синдром алкогольной абстиненции

Средняя доза составляет 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 Тегретол ЦР в комбинации с препаратами, оказывающими седативное и снотворное действия (например, с клометиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение препаратом Тегретол ЦР может быть продолжено в монотерапии.

Острые маниакальные состояния и поддерживающее лечение аффективных (биполярных) расстройств

Суточная доза составляет 400-1600 мг. Средняя суточная доза – 400-600 мг (в 2-3 приема).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Учитывая лекарственные взаимодействия и особенности фармакокинетики противоэпилептических препаратов, пожилым пациентам дозу препарата Тегретол ЦР следует подбирать с осторожностью (см. раздел 4.4).

Дети

Препарат Тегретол ЦР показан к применению у детей в возрасте от 4 лет. Основное показание для применения препарата у детей – эпилепсия. Детям в возрасте 4 лет и младше рекомендовано принимать карбамазепин в виде других лекарственных форм (сироп).

У детей старше 4 лет лечение может быть начато с применения препарата Тегретол ЦР в дозе 100 мг в сутки; дозу повышают постепенно, не более чем на 100 мг в неделю.

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

Возраст ребенка	Суточная доза
4-5 лет	200-400 мг
6-10 лет	400-600 мг
11-15 лет	600-1000 мг
>15 лет	800-1200 мг (как для взрослых)

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

Способ применения

Препарат Тегретол ЦР принимают внутрь.

Препарат Тегретол ЦР можно принимать во время еды, после еды или в промежутках между приемами пищи. Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Таблетки с пролонгированным высвобождением (целую таблетку или половину, если так назначено врачом) следует принимать, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Так как действующее вещество высвобождается из таблеток с пролонгированным высвобождением медленно и постепенно, их принимают 2 раза в день.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1
- Атриовентрикулярная блокада
- Наличие в анамнезе эпизодов угнетения костномозгового кроветворения
- Печеночные порфирии (например, острая перемежающаяся порфирия, поздняя кожная порфирия, вариегатная порфирия)
- Применение в комбинации с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО, структурное сходство с трициклическими антидепрессантами) (см. раздел 4.5)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Тегретол ЦР следует принимать только под врачебным контролем.

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

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

Препарат Тегретол ЦР обычно неэффективен при абсансах (petit mal) и миоклонических приступах. У пациентов со смешанными формами эпилептических приступов препарат должен применяться с осторожностью и только при условии обеспечения регулярного медицинского наблюдения (из-за возможного усиления приступов). В случае усиления приступов препарат Тегретол ЦР следует отменить.

Снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов

Во время применения препарата Тегретол ЦР с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако в большинстве случаев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

эти явления преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинический анализ крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять содержание железа в сыворотке крови.

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

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

Дерматологические реакции

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

Препарат Тегретол ЦР следует немедленно отменить и произвести подбор альтернативной терапии в том случае, если отмечаются признаки и симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций - например, синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. При развитии тяжелых (в ряде случаев угрожающих жизни) кожных реакций, пациент должен быть госпитализирован в стационар.

В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла развивались в первые месяцы терапии препаратом. Данные реакции развивались приблизительно в 1-6 случаях на 10000 впервые принимающих препарат Тегретол ЦР в странах с преимущественно европеоидным населением.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Частота аллеля HLA-A*3101 может отличаться у различных этнических групп: около 2-5 % у населения Европы, около 10 % – у японцев. Частота встречаемости данного аллеля у большинства населения Австралии, Азии, Африки и Северной Америки составляет менее 5 %, с некоторыми исключениями в рамках 5-12 %. Частота более 15 % установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителях Северной Америки (племена Навахо и Сиу, в Мексике – Санора Сери), Южной Индии (Тамил Наду), и 10-15 % – среди других коренных жителей данных регионов.

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

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 Тегретол ЦР (вне зависимости от наличия HLA-A*3101).

По данным ретроспективного анализа применения препарата Тегретол ЦР у пациентов китайской и тайской национальностей имеется корреляция между частотой развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*1502. Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет 2-12 %, у тайской – около 8 %.

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

Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у латиноамериканцев, индейцев и японцев незначительна (<1 %).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

угрозой, почти в два раза выше частоты аллелей.

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

Пациентам, уже получающим терапию препаратом 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).

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

Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля состояния пациента и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие тяжелых поражений кожи возможно у пациентов, отрицательных по данным аллелям. Также во многих случаях у пациентов, положительных по аллелям HLA-B*1502 или HLA-A*3101, при применении препарата Тегретол не отмечалось развития тяжелых кожных синдромов.

Влияние других факторов, таких как доза противосудорожных лекарственных препаратов, комплаентность пациентов, одновременная терапия другими препаратами, сопутствующие заболевания или уровень контроля дерматологических реакций, на частоту развития и распространенность тяжелых кожных реакций, не установлено.

Слабо выраженные кожные реакции, например, изолированная макулезная или макулопапулезная экзантема, в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми, обычно проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения или после снижения дозы препарата Тегретол ЦР. 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 Тегретол ЦР в случае ухудшения состояния пациента).

Существует взаимосвязь между наличием в геноме аллеля HLA-A*3101 и развитием менее тяжелых кожных реакций (таких как синдром гиперчувствительности к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

противоэпилептическим средствам или нетяжелая макулопапулезная экзантема), для аллеля HLA-B*1502 такая взаимосвязь не установлена.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Тегретол ЦР сообщалось о реакциях гиперчувствительности I типа (немедленного типа), включая сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек и сообщения об анафилаксии. Если у пациента развиваются эти реакции после лечения препаратом Тегретол ЦР, прием препарата необходимо прекратить и начать альтернативное лечение.

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

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

Пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину следует информировать о возможности в 25-30 % случаев развития реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин. Возможно развитие перекрестных реакций гиперчувствительности между карбамазепином и ароматическими противоэпилептическими препаратами (например, фенитоином, примидоном и фенобарбиталом).

Гипонатриемия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

наличии клинических показаний.

Гипотиреоз

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

Нарушения функции печени

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

Нарушения функции почек

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

М-холиноблокирующая активность

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

Психические нарушения

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

Суицидальное поведение или намерения

У пациентов, получавших противосудорожные препараты по ряду показаний, отмечались случаи суицидального поведения или намерений. Результаты метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм усиления суицидального поведения у данной категории пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

не установлен. Необходимо тщательное наблюдение пациента относительно симптомов суицидального поведения и намерений и принятие решения о соответствующем лечении. Пациентам (и ухаживающим за ними лицам) необходимо настоятельно рекомендовать обратиться за помощью к врачу в случае возникновения симптомов суицидального поведения или намерений.

Эндокринологические нарушения

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

Беременность и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом

Применение препарата Тегретол ЦР во время беременности может быть связано с риском для плода (см. раздел 4.6). Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает потенциальные риски.

Беременных пациенток и пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо в полной мере информировать о рисках для плода, связанных с потенциальным тератогенным эффектом карбамазепина (см. раздел 4.6).

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата Тегретол ЦР (см. подраздел *«Эндокринологические нарушения»*, а также разделы 4.5 и 4.6).

Определение концентрации карбамазепина в плазме крови

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Падения

Терапия препаратом Тегретол ЦР сопровождалась атаксией, головокружением, сомноленцией, гипотензией, спутанностью сознания, седацией (см. раздел 4.8), что может приводить к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. У пациентов с сопутствующими заболеваниями, состояниями, или получающих одновременную медикаментозную терапию препаратами, которые могут усугублять вышеуказанные эффекты, следует регулярно оценивать риск падений на фоне длительной терапии препаратом Тегретол ЦР.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Следует с осторожностью применять препарат Тегретол ЦР у пожилых пациентов, учитывая возможность развития лекарственных взаимодействий и различную фармакокинетику противоэпилептических препаратов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Карбамазепин не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами МАО. Перед применением препарата Тегретол ЦР ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум за 2 недели или ранее, если позволяет клиническая ситуация (см. раздел 4.3).

Препараты, влияющие на активность CYP3A4

Цитохром P4503A4 (CYP3A4) является основным изоферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида (активного метаболита). Одновременное применение с препаратом ингибитором изофермента CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови, что, в свою очередь, может вызвать нежелательные реакции. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и, таким образом, к возможному снижению его концентрации в плазме крови и, следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта препарата Тегретол ЦР. Отмена одновременно принимаемых индукторов изофермента CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина, и, как следствие, приводить к повышению концентрации карбамазепина в плазме крови.

Карбамазепин является мощным индуктором изофермента CYP3A4 и других ферментных печеночных систем первой и второй фазы метаболизма лекарственных препаратов, и при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, может вызывать индукцию метаболизма и снижение концентрации их в плазме

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

крови.

Поскольку превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол происходит при помощи микросомальной эпоксидгидролазы, применение карбамазепина одновременно с ингибиторами микросомальной эпоксидгидролазы может приводить к повышению в плазме крови концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида.

Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина в плазме крови:

анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты: декстропропоксифен, ибупрофен;

противоопухолевые препараты (андроген): даназол;

антибиотики: *макролидные* (например, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин), ципрофлоксацин;

антидепрессанты: возможно, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон, пароксетин, тразодон, вилоксазин;

противоэпилептические препараты: стирипентол, вигабатрин;

противогрибковые препараты: производные азола (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол). Альтернативные противоэпилептические препараты могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол;

блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов: терфенадин;

антипсихотические препараты (нейролептики): оланзапин;

противотуберкулезные препараты: изониазид;

противовирусные препараты: ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир);

противоглаукомные препараты (ингибиторы карбоангидразы): ацетазоламид;

гипотензивные препараты (блокаторы «медленных» кальциевых каналов): верапамил, дилтиазем;

противоязвенные препараты (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов): омепразол, возможно, циметидин;

миорелаксанты: оксибутинин, дантролен;

антиагрегантные препараты: тиклопидин;

другие лекарственные препараты и продукты питания: грейпфрутовый сок, никотинамид (только в высоких дозах).

Препараты, которые могут повысить концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови: локсапин, кветиапин, примидон, прогабид, вальпроевая кислота, валноктамид, вальпромид и бриварацетам.

Поскольку повышение концентрации карбамазепина-10,11-эпоксида в плазме крови может привести к возникновению НР (например, к головокружению, сонливости, атаксии,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

диплопии), в этих ситуациях следует корригировать дозу препарата и/или регулярно определять концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида плазме крови (см. раздел 4.2).

Препараты, которые могут снижать концентрацию карбамазепина в плазме крови:

противоэпилептические препараты: фелбамат, мезуксимид, окскарбазепин, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин (во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина) и фосфенитоин, примидон, и, хотя данные частично противоречивы, возможно, также клоназепам.

противоопухолевые препараты: цисплатин или доксорубицин;

противотуберкулезные препараты: рифампицин;

бронходилатирующие препараты: теофиллин, аминофиллин;

препараты для лечения угревой сыпи (ретиноиды): изотретиноин;

другие лекарственные препараты и продукты питания: растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный.

При одновременном применении с вышеуказанными препаратами может потребоваться коррекция дозы карбамазепина.

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

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

анальгезирующие и нестероидные противовоспалительные препараты: бупренорфин, метадон, парацетамол (длительное применение карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) может привести к развитию гепатотоксических эффектов), феназон (антипирин), трамадол;

антибиотики группы тетрациклина: доксициклин, рифабутин;

антикоагулянты: антикоагулянты для перорального применения (например, варфарин, фенпрокумон, дикумарол, аценокумарол, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан);

антидепрессанты: бупропион, циталопрам, миансерин, нефазодон, сертралин, тразодон, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин);

противорвотные препараты: апрепитант;

противоэпилептические препараты: клобазам, клоназепам, этосуксимид, фелбамат,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ламотриджин, эсликарбазепин, окскарбазепин, примидон, тиагабин, топирамат, вальпроевая кислота, зонизамид. Во избежание интоксикации фенитоином и возникновения субтерапевтических концентраций карбамазепина рекомендованная плазменная концентрация фенитоина должна быть не более 13 мкг/мл до добавления к терапии карбамазепина. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина концентрация мефенитоина в плазме крови может повышаться (в редких случаях).

противогрибковые препараты: итраконазол, вориконазол, альтернативные противоэпилептические препараты могут быть рекомендованы пациентам, получающим вориконазол или итраконазол;

антигельминтные препараты: празиквантел, албендазол;

противоопухолевые препараты: иматиниб, циклофосфамид, лапатиниб, темсиролимус;

антипсихотические препараты (нейролептики): клозапин, галоперидол и бромперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, арипипразол, палиперидон;

противовирусные препараты: ингибиторы протеазы ВИЧ (индинавир, ритонавир, саквинавир);

анксиолитические препараты: алпразолам, мидазолам;

бронходилатирующие препараты: теофиллин;

контрацептивные препараты: гормональные контрацептивы (необходим подбор альтернативных методов контрацепции);

препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: блокаторы «медленных» кальциевых каналов группы дигидропиридинов (фелодипин), симвастатин, аторвастатин, ловастатин, церивастатин, ивабрадин;

сердечные гликозиды: дигоксин;

глюкокортикостероиды: преднизолон, дексаметазон;

препараты для лечения эректильной дисфункции: тадалафил;

иммунодепрессивные препараты: циклоспорин, эверолимус, такролимус, сиролимус;

препараты для лечения заболеваний щитовидной железы: левотироксин натрия (см. раздел 4.4);

другие лекарственные препараты и продукты питания: препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При одновременном применении карбамазепина с леветирацетамом в отдельных случаях отмечалось усиление токсического действия карбамазепина.

Известны сообщения об усилении гепатотоксичности, вызванной изониазидом, в тех случаях, когда он применялся одновременно с карбамазепином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Комбинированное применение карбамазепина и лития или метоклопрамида, а также карбамазепина и нейролептических препаратов (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации - даже при терапевтических концентрациях действующих веществ в плазме крови).

Одновременное применение карбамазепина с некоторыми диуретическими препаратами (гидрохлоротиазидом, фуросемидом) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями (см. раздел 4.4).

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

Сообщалось о возникновении кровянистых выделений из влагалища в период между менструациями при одновременном применении препарата Тегретол ЦР с гормональными контрацептивами (кровотечение «прорыва»). Препарат Тегретол ЦР может снижать эффект гормональных контрацептивов вследствие индукции микросомальных ферментов печени.

Карбамазепин, так же как и другие психотропные препараты, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим рекомендуется отказаться от употребления алкоголя.

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

Влияние на серологические исследования

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом и пациенты мужского пола

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата Тегретол ЦР. В связи с индукцией микросомальных ферментов печени карбамазепин может ослаблять терапевтический эффект гормональных контрацептивных препаратов, содержащих эстрогены и/или прогестерон (см. разделы 4.4 и 4.5). Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать альтернативные методы контрацепции во время терапии препаратом Тегретол ЦР.

Беременность

Резюме рисков

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

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в том числе, врожденных пороков. Несмотря на недостаточность убедительных данных контролируемых исследований о наличии причинно-следственной связи данных нарушений с монотерапией карбамазепином у матери, на фоне применения препарата Тегретол ЦР зарегистрированы сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (*spina bifida*) и других врожденных аномалий: дефектов развития черепно-лицевых структур, сердечно-сосудистой и других систем органов, гипоспадии.

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

Сообщалось о нарушениях развития нервной системы у детей, рожденных от женщин с эпилепсией, получавших карбамазепин отдельно или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности. Исследования, связанные с риском нарушений развития нервной системы у детей, получавших карбамазепин во время беременности, противоречивы, и риск нельзя исключить.

Клиническое значение

Следует с особой осторожностью применять препарат Тегретол ЦР у беременных женщин с эпилепсией.

При необходимости применения препарата Тегретол ЦР у беременных, а также в том

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

случае, если беременность диагностирована во время применения препарата, или пациентка планирует беременность, следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы и возможного риска, особенно в первом триместре беременности.

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

Препарат Тегретол ЦР следует применять в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации действующего вещества в плазме крови. При эффективном противосудорожном контроле у беременной следует поддерживать минимальную концентрацию карбамазепина в плазме крови (терапевтический диапазон 4-12 мкг/мл), поскольку существуют сообщения о возможной дозозависимости риска развития врожденных пороков (например, частота развития пороков развития при применении дозы менее 400 мг в сутки была ниже, чем при применении более высоких доз).

Пациентки должны быть информированы о возможности увеличения риска возникновения пороков развития и о необходимости проведения, в связи с этим, антенатальной диагностики.

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

Контроль и профилактика

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

С целью профилактики повышенной кровоточивости у новорожденных женщинам в последние недели беременности, а также новорожденным рекомендуется применять витамин K_1.

<u>Лактация</u>

Новорожденные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Описано несколько случаев эпилептических приступов и/или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали препарат Тегретол ЦР одновременно с другими противосудорожными препаратами. Кроме того, сообщалось также о нескольких случаях рвоты, диареи и/или гипотрофии у новорожденных, матери которых получали препарат Тегретол ЦР. Возможно, эти реакции представляют собой проявления синдрома отмены у новорожденных.

Доклинические данные

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

Грудное вскармливание

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

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Способность пациента, принимающего препарат Тегретол ЦР, к быстрой реакции, особенно в начале терапии или в период подбора дозы, может быть нарушена вследствие как самого заболевания (например, судорог), так и вследствие возникновения НР, таких как,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нарушение аккомодации и нарушение зрения. Пациенту следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Определенные виды нежелательных реакций (НР), например, со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, чувство усталости, диплопия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), а также аллергические кожные реакции, встречаются очень часто или часто, особенно в начале лечения препаратом Тегретол ЦР, или при применении чрезмерно высокой первоначальной дозы препарата или при лечении пожилых пациентов.

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

Резюме нежелательных реакций

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

При оценке частоты встречаемости различных НЛР использованы следующие градации: «очень часто» - ≥1/10, «часто» - ≥1/100 - <1/10, «нечасто» - ≥1/1000 - <1/100 «редко» - ≥1/10 000 - <1/1000, «очень редко» - <1/10 000, в том числе и отдельные сообщения.

Нарушения психики: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, агрессия, беспокойство, ажитация, спутанность сознания; очень редко - активация психоза.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

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

Во время приема препарата может развиться агранулоцитоз и апластическая анемия. Однако, в связи с тем, что эти состояния возникают очень редко, трудно дать количественную оценку риска их возникновения. Известно, что суммарный риск развития агранулоцитоза в общей популяции, не получавшей лечения, составляет 4,7 случаев на 1 млн. населения в год, а апластической анемии - 2,0 случая на 1 млн. населения в год.

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

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

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

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

Нарушения со стороны сердца: редко - нарушение внутрисердечной проводимости; очень редко - аритмия, атриовентрикулярная блокада с обмороком, брадикардия, хроническая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

сердечная недостаточность, обострение ишемической болезни сердца.

Нарушения со стороны сосудов: редко - артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко - циркуляторный коллапс, тромбофлебит, тромбоэмболия (например, тромбоэмболия легочной артерии).

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности крови вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемии разведения), сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - галакторея, гинекомастия.

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

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

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

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: очень редко - расстройства слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - мышечная слабость; очень редко - нарушение костного метаболизма (снижение содержания кальция и 25-гидрокси-холекальциферола в плазме крови, приводящее к остеомаляции/остеопорозу), артралгия, миалгия и мышечный спазм.

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции «печеночных» ферментов), что обычно не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

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

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: седация, нарушение памяти.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит.

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

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: снижение плотности костной ткани.

<u>Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях</u>

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Телефон: + 7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: http://www.roszdravnadzor.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

Передозировка проявляется обычно симптомами со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также явлениями, указанными в разделе 4.8.

При передозировке возможны нижеуказанные симптомы и жалобы.

Центральная нервная система: угнетение функций ЦНС; нарушение сознания, дезориентация, сонливость, ажитация, галлюцинации, кома; затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (в начале), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

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

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

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

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

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

Лечение

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

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

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

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные карбоксамида.

Код АТХ: N03AF01

Механизм действия

Карбамазепин, действующее вещество препарата Тегретол ЦР, является производным дибензазепина. Наряду с противоэпилептическим, препарат Тегретол ЦР обладает также нейротропным и психотропным действием.

Механизм действия карбамазепина к настоящему времени объяснен лишь частично. Карбамазепин стабилизирует мембраны перевозбужденных нейронов, подавляет серийные разряды нейронов и снижает синаптическую передачу возбуждающих импульсов. Вероятно, основным механизмом действия карбамазепина является предотвращение повторного возникновения в деполяризованных нейронах натрий-зависимых потенциалов действия за счет блокады открытых потенциалзависимых натриевых каналов.

Фармакодинамические эффекты

При применении в монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков), было отмечено психотропное действие препарата Тегретол ЦР, включавшее положительное влияние на симптомы тревоги и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. В отношении влияния препарата Тегретол ЦР 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 Тегретол ЦР в отношении внимания и памяти.

Как *нейротропное средство* препарат Тегретол ЦР эффективен при ряде неврологических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

заболеваний. Так, например, при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва он предупреждает появление пароксизмальных болевых приступов.

При синдроме алкогольной абстиненции препарат Тегретол ЦР повышает порог судорожной готовности, который при данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки.

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

Как *психотропное средство* препарат Тегретол ЦР эффективен при аффективных расстройствах, а именно, при лечении острых маниакальных состояний, при поддерживающем лечении биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в монотерапии, так и в сочетании с нейролептическими препаратами, антидепрессантами или препаратами лития), при приступах шизоаффективного психоза, при маниакальных приступах, где он применяется в комбинации с нейролептиками, а также при маниакально-депрессивном психозе с быстрыми циклами.

Хотя уменьшение выделения глутамата и стабилизация мембраны нейронов может объяснять противоэпилептический эффект, способность препарата Тегретол ЦР подавлять маниакальные проявления может быть обусловлена угнетением обмена дофамина и норадреналина.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь карбамазепин всасывается почти полностью, при приеме таблетированной формы всасывание происходит относительно медленно.

После приема внутрь (однократного или повторного) таблеток пролонгированного действия максимальная концентрация (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 крови достоверно меньше, при этом достоверного снижения минимальной концентрации в равновесном состоянии не отмечается. При приеме препарата Тегретол ЦР в виде таблеток пролонгированного действия 2 раза в день колебания концентрации действующего вещества в плазме крови весьма незначительные. Биодоступность действующего вещества из таблеток пролонгированного действия примерно на 15 % ниже, чем у других лекарственных форм препарата Тегретол ЦР для приема внутрь.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина.

Равновесная концентрация карбамазепина в плазме крови достигается в течение 1-2 недель.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Время ее достижения индивидуально и зависит от степени аутоиндукции ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукции другими, одновременно применяемыми лекарственными препаратами, а также от состояния пациента до начала терапии, дозы препарата Тегретол ЦР и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия равновесной концентрации в терапевтическом диапазоне: у большинства пациентов эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

Распределение

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

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

Биотрансформация

Карбамазепин метаболизируется в печени. Основным путем биотрансформации является эпоксиддиольный путь, в результате чего образуются основные метаболиты: 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Превращение карбамазепин-10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-трансдиол в организме человека происходит при помощи микросомального фермента эпоксидгидролазы.

Содержание карбамазепин-10,11-эпоксида (активного метаболита) составляет около 30 % от концентрации карбамазепина в плазме крови. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также незначительное количество другого метаболита – 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридана.

Другие важные пути метаболизма карбамазепина – образование под воздействием изофермента UGT2B7 различных моногидроксилированных производных, а также N-глюкуронидов.

Элиминация

Период полувыведения неизмененного карбамазепина после однократного приема препарата Тегретол ЦР 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

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

Пациенты с нарушением функции почек или печени

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

Дети (младше 18 лет)

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

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии особой опасности для человека, основанной на результатах стандартных исследований острой и хронической токсичности, генотоксичности и канцерогенного потенциала. Однако исследований на животных недостаточно, чтобы исключить тератогенный эффект карбамазепина.

Канцерогенность

У крыс, получавших карбамазепин в течение 2 лет, наблюдалась повышенная частота гепатоцеллюлярных опухолей у самок и доброкачественных опухолей яичек у самцов. Однако нет никаких доказательств того, что эти наблюдения имеют какое-либо значение для терапевтического применения карбамазепина у человека.

Генотоксичность

В различных стандартных исследованиях мутагенности у бактерий и млекопитающих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

генотоксичности карбамазепина не обнаружено.

Репродуктивная токсичность

Сведения о репродуктивной токсичности см. в разделе 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 102)

кроскармеллоза натрия

метилметакрилата и этилакрилата сополимера дисперсия 30% (полиакрилата дисперсия 30%)

этилцеллюлозы водная дисперсия (этилцеллюлоза, натрия лаурилсульфат, цетиловый спирт)

тальк

кремния диоксид коллоидный безводный

магния стеарат

Оболочка

Гипромеллоза

тальк

макрогола глицерилгидроксистеарат

суспензия красителя белого (титана диоксид (E171), гипромеллоза)

суспензия красителя желтого (краситель железа оксид желтый (E172), гипромеллоза)

суспензия красителя красного (краситель железа оксид красный (E172), гипромеллоза)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C. Беречь от воздействия влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Тегретол ЦР, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.08.2023 № 16019
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 5 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Тегретол ЦР, 400 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70.

Тел.: +7 (495) 967 12 70

Факс: +7 (495) 967 12 68

www.novartis.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тегретол ЦР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».