Тегретол



Код АТХ:

- N03AF01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Карбамазепин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с фаской, на одной стороне нанесена маркировка "CG", на другой - "G/K" и риска.

	1 таб.
карбамазепин	200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 65 мг, кармеллоза натрия - 10 мг, магния стеарат - 3 мг, кремния диоксид коллоидный - 2 мг.

10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.

Таблетки белого цвета, палочкообразной формы, плоские, с фаской, на одной стороне нанесена маркировка "CG/CG", на другой - "LR/LR", с риской с двух сторон.

	1 таб.
карбамазепин	400 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 130 мг, кармеллоза натрия - 20 мг, магния стеарат - 6 мг, кремния диоксид коллоидный - 4 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Сироп в виде вязкой суспензии белого цвета, с запахом карамели.

	5 мл
карбамазепин	100 мг

Вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль 400 стеарат (макрогола стеарат) - 0.1 г, натрия сахаринат - 0.04 г, гидроксиэтилцеллюлоза 300 mPas (HEC 250) - 500 мг, авицел RC581 (целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия) - 1 г, сорбитол жидкий (70% некристаллизующийся сорбитол) - 25 г, пропиленгликоль - 2.5 мг, метилпарагидроксибензоат (метилпарабен) - 0.12 г, пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен) - 0.03 г, сорбиновая кислота - 0.1 г, карамель ароматическая 52929 A - 0.05 г, вода очищенная.

100 мл - флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной ложкой - коробки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоэпилептический препарат. Тегретол является дибензодиазепиновым производным. Наряду с противоэпилептическим, препарат обладает также нейротропным и психотропным действием.

Как противоэпилептическое средство, Тегретол эффективен при фокальных (парциальных) эпилептических приступах (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических эпилептических приступах, а также при комбинации указанных типов припадков.

В клинических исследованиях при использовании Тегретола в качестве монотерапии у пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) было отмечено психотропное действие препарата, которое, в частности, проявлялось в положительном влиянии на симптомы тревожности и депрессии, а также в снижении раздражительности и агрессивности. По данным ряда исследований влияние Тегретола на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависело от дозы и было или сомнительным, или отрицательным. В других исследованиях было отмечено положительное влияние препарата на показатели, характеризующие внимание, способность к обучению и запоминанию.

Как нейротропное средство Тегретол эффективен при ряде неврологических заболеваний, например он предотвращает болевые приступы при идиопатической и вторичной невралгии тройничного нерва. Кроме того, Тегретол применяется для облегчения нейрогенной боли при различных состояниях, в т.ч. сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. При синдроме алкогольной абстиненции Тегретол повышает порог судорожной готовности (который при данном состоянии снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома, таких как возбудимость, тремор, нарушения походки. У больных несахарным диабетом центрального генеза Тегретол уменьшает диурез и чувство жажды.

Как психотропное средство, Тегретол эффективен при аффективных расстройствах, а именно для лечения острых маниакальных состояний, для поддерживающего лечения биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) расстройств (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с нейролептическими средствами, антидепрессантами или препаратами лития), при шизоаффективных психозах, маниакальных психозах, где он применяется в комбинации с нейролептиками, а также при острой полиморфной шизофрении (rapid cycling episodes).

Механизм действия связан с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации мембран перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Противосудорожное действие в основном обусловлено стабилизацией мембран нейронов и снижением высвобождения глутамата, уменьшением активности возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата, т.к. глутамат - основной медиатор, о роли аспартата нет ни одной публикации. Повышает сниженный судорожный порог ЦНС и, таким образом, уменьшает риск развития эпилептического приступа. Увеличенная проводимость калия и модуляция кальциевых каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны, также могут вносить вклад в противосудорожное действие препарата. Устраняет эпилептические изменения личности и в конечном счете повышает коммуникабельность больных и способствует их социальной реабилитации. Может назначаться в качестве основного терапевтического средства и в сочетании с другими противосудорожными препаратами.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь карбамазепин абсорбируется почти полностью, хотя и относительно медленно. После однократного приема обычной таблетки C_{max} достигается через 12 ч. Не отмечается клинически значимых различий в степени абсорбции активного вещества после применения различных лекарственных форм препарата для приема внутрь. После однократного приема внутрь таблетки препарата, содержащей 400 мг карбамазепина, среднее значение C_{max} неизмененного активного вещества составляет около 4.5 мкг/мл.

После приема внутрь (однократного или повторного) таблеток ретард C_{max} достигается в пределах 24 ч, ее величина на 25% меньше, чем в случае приема обычной таблетки. При приеме таблеток ретард суточные колебания концентрации карбамазепина в плазме менее выражены, при этом сколько-нибудь существенного снижения

минимального значения C_{ss} не отмечается. При приеме препарата в виде таблеток ретард 2 раза/сут колебания концентрации активного вещества в плазме весьма небольшие. Биодоступность активного вещества из таблеток ретард примерно на 15% ниже, чем у других лекарственных форм препарата.

Прием пищи существенно не влияет на скорость и степень абсорбции карбамазепина, какая бы лекарственная форма Тегретола не применялась.

C_{ss} карбамазепина в плазме достигаются в пределах 1-2 недель, что зависит от индивидуальных особенностей метаболизма (аутоиндукция ферментных систем печени карбамазепином, гетероиндукция другими, одновременно применяемыми лекарственными средствами), а также от состояния больного, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений C_{ss} в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют около 30% от концентрации карбамазепина.

Распределение

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

Карбамазепин проникает через плацентарный барьер. Если считать абсорбцию карбамазепина полной, кажущийся V_d составляет 0.8-1.9 л/кг.

Метаболизм

Карбамазепин метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути, в результате чего образуются главные метаболиты - 10,11-трансдиоловое производное и его конъюгат с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является CYP3A4. В результате этих метаболических реакций образуется также и малоактивный метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан.

Выведение

После однократного приема препарата внутрь $T_{1/2}$ неизмененного карбамазепина составляет в среднем около 36 ч, а после повторных приемов препарата - в среднем 16-24 ч (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени) в зависимости от длительности лечения. У пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие ту же ферментную систему печени (например, фенитоин, фенобарбитал), $T_{1/2}$ карбамазепина составляет в среднем 9-10 ч.

После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% с калом. Около 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде фармакологически активного 10,11-эпоксидного метаболита и около 30% - в виде конечных метаболитов, образовавшихся в результате эпоксидного пути метаболизма.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на кг массы тела, по сравнению с взрослыми.

Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что фармакокинетика карбамазепина изменяется у пациентов пожилого возраста (по сравнению с взрослыми лицами молодого возраста).

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

Показания к применению:

— эпилепсия: сложные или простые парциальные эпилептические приступы (с потерей или без потери сознания) со вторичной генерализацией или без нее; генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы; смешанные формы эпилептических приступов (Тегретол можно применять как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии; Тегретол обычно неэффективен при малых приступах /petit mal, абсанс/ и миоклонических приступах);

— острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или ослабления клинических проявлений обострения;

— синдром алкогольной абстиненции;

— идиопатическая невралгия тройничного нерва и невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и нетипичная); идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва;

— диабетическая невропатия с болевым синдромом;

— несахарный диабет центрального генеза; полиурия и полидипсия нейрогормональной природы.

Относится к болезням:

- Болевой синдром
- Невралгия
- Невралгия тройничного нерва
- Неврит
- Неврозы
- Несахарный диабет
- Рассеянный склероз
- Склерит
- Эпилепсия

Противопоказания:

— AV-блокада;

— наличие в анамнезе эпизодов подавления костномозгового кроветворения или сведений об острой перемежающейся порфирии;

— комбинация с ингибиторами МАО (структурное сходство с трициклическими антидепрессантами). Перед назначением Тегретола ингибиторы МАО должны быть отменены как минимум за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок;

— повышенная чувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственным препаратам (например, трициклическим антидепрессантам) или к другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемами пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

Таблетки ретард (целую таблетку или половину, если так назначено врачом) следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Т.к. активное вещество высвобождается из таблеток ретард медленно и постепенно, их назначают 2 раза/сут.

Перевод больного с приема обычных таблеток на прием таблеток ретард: клинический опыт показывает, что у некоторых больных при применении таблеток ретард может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата.

Учитывая лекарственное взаимодействие и различную фармакокинетику противоэпилептических препаратов, пациентам пожилого возраста дозы Тегретола следует подбирать с осторожностью.

При *эпилепсии* в тех случаях, когда это возможно, Тегретол следует назначать в виде монотерапии.

Лечение начинают с применения небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта.

Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение уровня активного вещества в плазме крови.

В том случае, когда Тегретол добавляют к уже имеющейся противоэпилептической терапии, это следует делать постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, корригируют.

Для **взрослых** начальная доза Тегретола составляет по 100-200 мг 1 или 2 раза/сут. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе 400 мг/сут, назначаемой в 2-3 приема. Некоторым больным может потребоваться доза Тегретола, составляющая 1.6 г/сут или 2 г/сут.

У **детей в возрасте 4 лет и младше** рекомендуется начинать лечение с применения 20-60 мг/сут и повышать дозу на 20-60 мг через день.

У **детей в возрасте старше 4 лет** лечение может быть начато с применения препарата в дозе 100 мг/сут; дозу повышают постепенно - каждую неделю на 100 мг.

Поддерживающие дозы для **детей** составляют 10-20 мг/кг/сут (в несколько приемов):

Возраст ребенка	Суточная доза
до 1 года	100-200 мг (в 1 прием)
1-5 лет	200-400 мг (в 1-2 приема)
6-10 лет	400-600 мг (в 2-3 приема)
11-15 лет	600-1000 мг (в 2-3 приема)

При *невралгии тройничного нерва* начальная доза Тегретола составляет 200-400 мг/сут. Ее медленно повышают до исчезновения болевых ощущений (обычно до дозы по 200 мг 3-4 раза/сут), а затем постепенно понижают до минимальной поддерживающей. Рекомендуемая начальная доза для **пациентов пожилого возраста** составляет по 100 мг 2 раза/сут.

При *синдроме алкогольной абстиненции* средняя доза составляет по 200 мг 3 раза/сут. В тяжелых случаях в течение первых нескольких дней доза может быть повышена (например, до дозы по 400 мг 3 раза/сут). При тяжелых проявлениях алкогольной абстиненции лечение начинают комбинацией Тегретола с седативно-снотворными препаратами (например, с клометиазолом, хлордиазепоксидом). После разрешения острой фазы лечение Тегретолом может быть продолжено в виде монотерапии.

При *несахарном диабете центрального генеза* средняя доза для **взрослых** составляет по 200 мг 2-3 раза/сут. У **детей** доза препарата должна быть уменьшена в соответствии с возрастом и массой тела ребенка.

При *диабетической невропатии с болевым синдромом* средняя доза Тегретола составляет по 200 мг 2-4 раза/сут.

При *острых маниакальных состояниях и поддерживающем лечении аффективных (биполярных) расстройств* суточные дозы составляют 400-1600 мг. Средняя суточная доза - 400-600 мг (в 2-3 приема). При остром маниакальном состоянии дозу Тегретола следует повышать довольно быстро. В случае же поддерживающей терапии биполярных расстройств, в целях обеспечения оптимальной переносимости, рекомендуется постепенное увеличение дозы на небольшую величину.

Побочное действие:

Определенные типы побочных эффектов, например со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, атаксия, сонливость, общая слабость, диплопия), ЖКТ (тошнота, рвота) или аллергические кожные реакции, встречаются более или менее часто, особенно в начале лечения Тегретолом, при использовании слишком большой первоначальной дозы препарата или при лечении больных пожилого возраста.

При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использованы следующие градации: "очень часто" - ≥10%; "часто" - от ≥1% до <10%; "иногда" - от ≥0.1% до <1%; "редко" - от ≥0.01% до <0.1%; "очень редко" - <0.01%.

Дозозависимые побочные эффекты обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных эффектов со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать уровень активного вещества в плазме крови.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации зрения (например, затуманивание зрения); иногда - аномальные непроизвольные движения (например, тремор, "порхающий" тремор /asterixis/, дистония, тики); нистагм; редко - орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия или невнятная речь), хореоатетоидные расстройства, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость и симптомы пареза.

Роль карбамазепина как препарата, вызывающего или способствующего развитию злокачественного нейролептического синдрома, особенно когда карбамазепин назначается совместно с нейролептиками, остается невыясненной.

Со стороны психической сферы: редко - галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, возбуждение, дезориентация; очень редко - активация психоза.

Аллергические реакции: очень часто - аллергические кожные реакции, крапивница, которая может быть значительно выраженной; иногда - эксфолиативный дерматит, эритродермия; редко - волчаночноподобный синдром, зуд; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Дерматологические реакции: очень редко - фоточувствительность, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, усиление потоотделения, выпадение волос. Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом Тегретола остается неясной.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения; часто - тромбоцитопения, эозинофилия; редко -

лейкоцитоз, лимфаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; очень редко - агранулоцитоз, апластическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, острая перемежающаяся порфирия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны печени: очень часто - повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; часто - повышение уровня ЩФ; иногда - повышение уровня трансаминаз; редко - гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха; очень редко - гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота, рвота; часто - сухость во рту; иногда - диарея или запор, боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит.

Реакции повышенной чувствительности: редко - мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, сердце, толстая кишка); очень редко - асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек.

При возникновении указанных выше реакций гиперчувствительности применение препарата следует прекратить.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - нарушения внутрисердечной проводимости; артериальная гипертензия или гипотензия; очень редко - брадикардия, аритмии, AV-блокада с обмороками, коллапс, застойная сердечная недостаточность, обострение ИБС, тромбофлебит, тромбоэмболический синдром.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: часто - отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к гипонатриемии разведения, сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями; очень редко - повышение уровня пролактина, сопровождающееся или не сопровождающееся такими проявлениями, как галакторея, гинекомастия; изменения показателей функции щитовидной железы - снижение уровня L-тироксина (FT4, T_4, T_3) и повышение уровня тиреостимулирующего гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение уровня кальция и 25-OH-колекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомаляции; в отдельных случаях - повышение концентрации холестерина (Хс), включая Хс-ЛПВП, 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.

Со стороны органов чувств: очень редко - нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, конъюнктивит; расстройства слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - артралгии, мышечные боли или судороги.

Со стороны дыхательной системы: очень редко - реакции гиперчувствительности со стороны легких, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией.

Передозировка:

Симптомы

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

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипотензия; иногда - гипертензия, нарушения проводимости с расширением комплекса QRS; остановка сердца, синкопе.

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

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

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

Лечение. Вначале лечение должно основываться на клиническом состоянии больного; показана госпитализация. Проводится определение концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим средством и

оценки степени передозировки.

Осуществляется эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, применение активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления. Применяется симптоматическая поддерживающая терапия в отделении интенсивной терапии, мониторирование функций сердца, тщательная коррекция электролитных расстройств. Специфического антидота нет.

Особые рекомендации

При развитии артериальной гипотензии показано в/в введение допамина или добутамина; при развитии нарушений ритма сердца лечение подбирают индивидуально; при развитии судорог - введение противосудорожных средств, при развитии гипонатриемии (водной интоксикации) - ограничение введения жидкости, что может способствовать предотвращению развития отека мозга.

Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах. Сообщалось о неэффективности форсированного диуреза, гемодиализа и перитонеального диализа.

Необходимо предвидеть возможность повторного усиления симптомов передозировки на второй и третий день после ее начала, что обусловлено замедленным всасыванием препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Лечение Тегретолом эпилепсии при беременности следует осуществлять с особой осторожностью.

У женщин детородного возраста Тегретол следует, по возможности, применять в качестве монотерапии, поскольку частота врожденных аномалий плодов, рожденных женщинами, которым проводилось лечение комбинацией противоэпилептических средств, выше, чем у тех, кто получал каждое из этих средств в виде монотерапии.

Следует назначать минимальную эффективную дозу Тегретола. Рекомендуется регулярный контроль уровня карбамазепина в плазме крови.

При наступлении беременности у женщины, получающей Тегретол, или в том случае, если встает вопрос о назначении Тегретола при беременности, необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможные ее осложнения, особенно в I триместре беременности.

Известно, что дети, рождающиеся у матерей, больных эпилепсией, чаще других предрасположены к нарушениям внутриутробного развития, включая пороки развития. Сообщалось о том, что карбамазепин, как и все основные противоэпилептические средства, способен повышать риск возникновения этих нарушений, хотя окончательного подтверждения этого, которое было бы получено в результате контролируемых исследований с применением Тегретола в качестве монотерапии, до настоящего времени не имеется. Имеются, однако, единичные сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (spina bifida) и другие врожденные аномалии (в т.ч. черепно-лицевых и сердечно-сосудистой системы), которые наблюдались у пациентов, принимавших Тегретол. Пациенткам следует предоставлять информацию о возможности повышения риска пороков развития и возможность пройти антенатальную диагностику.

Известно, что при беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Сообщалось о том, что противоэпилептические средства усиливают этот дефицит. Это может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей, рождающихся у женщин, принимающих противоэпилептические средства. Поэтому 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 назначать витамин K_1.

Карбамазепин выделяется с грудным молоком, концентрации в нем составляют 25-60% от уровня в плазме крови. Поэтому следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии Тегретолом. Матери, принимающие Тегретол, могут продолжать грудное вскармливание, но при условии, что за ребенком будет установлено наблюдение в отношении развития возможных побочных эффектов (например, выраженной сонливости, аллергических кожных реакций).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Изофермент CYP3A4 является основным ферментом, обеспечивающим образование карбамазепина-10,11-эпоксида. Одновременное применение с Тегретолом ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации карбамазепина в плазме, что, в свою очередь, может вызвать побочные эффекты. Совместное применение индукторов CYP3A4 может привести к ускорению метаболизма Тегретола и, таким образом, к возможному снижению концентрации карбамазепина в плазме, а следовательно, к возможному уменьшению выраженности терапевтического эффекта. Отмена одновременно принимаемых индукторов CYP3A4 может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и, как следствие, приводить к повышению уровней карбамазепина в плазме

крови.

Уровень карбамазепина в плазме могут повышать верапамил, дилтиазем, декстропропоксифен, вилоксазин, флуоксетин, флувоксамин; возможно - циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); нефазодон, макролидные антибиотики (например, эритромицин, тролеандомицин, джозамицин, кларитромицин); азолы (например, итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы (при терапии ВИЧ-инфекции, например, ритонавир). Поскольку повышение уровня карбамазепина в плазме крови может привести к возникновению побочных эффектов (например, к головокружению, сонливости, атаксии, диплопии), в этих ситуациях следует корригировать дозу Тегретола и/или регулярно исследовать уровни карбамазепина в плазме крови.

Уровень карбамазепина в плазме могут снижать фенобарбитал, фенитоин, примидон, прогабид или теофиллин, метсуксимид, фенсуксимид, рифампицин, цисплатин или доксорубицин и, хотя данные частично противоречивы, возможно также клоназепам, вальпроевая кислота или вальпромид, окскарбазепин, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). С другой стороны, имеются сообщения о том, что вальпроевая кислота, вальпромид и примидон повышают плазменную концентрацию фармакологически активного метаболита - карбамазепина-10,11-эпоксида. Следовательно, может потребоваться коррекция дозы Тегретола.

При одновременном назначении с фелбаматом возможно уменьшение концентрации карбамазепина в сыворотке, связанное с повышением концентрации карбамазепина-эпоксида, при этом возможно снижение концентрации в сыворотке фелбамата.

Сообщалось, что изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида; в этом случае требуется мониторирование концентрации карбамазепина в плазме.

Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме или уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты некоторых препаратов. Может потребоваться коррекция доз следующих препаратов: клобазам, клоназепам, этосуксимид, примидон, вальпроевая кислота, алпразолам; кортикостероиды (например, преднизолон, дексаметазон); циклоспорин, дигоксин, доксициклин, фелодипин, галоперидол, имипрамин, метадон, пероральные контрацептивные средства (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теофиллин, пероральные антикоагулянты (варфарин, фенпрокумон, дикумарол), фелбамат, ламотриджин, зонисамид, тиагабин, топирамат, трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин), клозапин, окскарбазепин, ингибиторы протеазы, применяемые при терапии ВИЧ-инфекции (индинавир, ритонавир, саквинавир), блокаторы кальциевых каналов (группа дигидропиридинов, например, фелодипин), итраконазол, левотироксин, мидазолам, оланзапин, препараты, содержащие эстрогены и/или прогестерон, празиквантел, рисперидон, трамадол, ципразидон.

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).

При совместном применении карбамазепина и парацетамола (ацетаминофена) возможно снижение биодоступности последнего.

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

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

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

Карбамазепин может противодействовать эффектам 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, т.к. возможно более быстрое, чем ожидалось, прекращение действия миорелаксантов.

Особые указания и меры предосторожности:

Во время приема Тегретола может развиться агранулоцитоз и апластическая анемия. Однако в связи с тем, что эти состояния возникают очень редко, трудно рассчитать конкретные значения их риска. 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.

Во время применения Тегретола с различной частотой отмечается преходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов или лейкоцитов. Однако в большинстве случаев эти побочные эффекты преходящи и обычно не являются предвестниками начала апластической анемии или агранулоцитоза. Тем не менее перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять уровень железа в сыворотке крови.

В тех случаях, когда во время лечения отмечен низкий уровень числа 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, Тегретол следует отменить.

Тегретол следует немедленно отменить в том случае, если отмечаются признаки и симптомы, предположительно свидетельствующие о развитии тяжелых дерматологических реакций, например синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла.

Тегретол следует применять только при условии обеспечения медицинского наблюдения.

Следует соблюдать осторожность при применении Тегретола у больных со смешанными формами эпилептических приступов, включая абсансы (типичные и атипичные). Во всех этих случаях Тегретол может вызвать усиление приступов. Если это произойдет, Тегретол следует отменить.

Перед назначением Тегретола 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 следует немедленно отменить.

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 гематом, геморрагий в виде петехий или пурпуры.

Пациентам, у которых в анамнезе имеются сведения о заболеваниях сердца, печени, почек, побочных гематологических реакциях на другие лекарственные средства или об отмене ранее проводившегося лечения Тегретолом, препарат следует назначать только после тщательного анализа соотношения ожидаемого эффекта лечения и возможного риска терапии и при обеспечении внимательного и регулярного контроля.

Перед началом лечения Тегретолом и периодически в процессе терапии рекомендуется исследование общего анализа мочи и уровня мочевины в крови.

Слабо выраженные кожные реакции, например, изолированная макулярная или макуло-папулезная экзантема, в большинстве случаев являются транзиторными и нетяжелыми, обычно проходят в течение нескольких дней или недель даже при продолжении лечения или после снижения дозы препарата. Тем не менее пациент в это время должен находиться под пристальным наблюдением врача.

Тегретол обладает слабой антихолинергической активностью. Поэтому в случае применения препарата у пациентов с повышенным внутриглазным давлением необходим постоянный контроль этого показателя.

Следует принимать во внимание возможность активации латентно протекающих психозов, а у пациентов пожилого возраста - возможность развития дезориентации или возбуждения.

К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности и/или нарушениях сперматогенеза. Однако причинная взаимосвязь этих нарушений с приемом Тегретола пока не установлена.

Известны сообщения о возникновении у женщин кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись пероральные контрацептивы. Тегретол может существенно снижать терапевтический эффект пероральных контрацептивных препаратов вследствие индукции микросомальных ферментов, поэтому женщинам детородного возраста в период лечения Тегретолом следует применять альтернативные методы предохранения от беременности.

Хотя взаимосвязь между величиной дозы препарата и уровнем карбамазепина в плазме крови, а также между уровнем карбамазепина в плазме крови и его клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее регулярное определение уровня карбамазепина может оказаться полезным 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 Тегретола может спровоцировать эпилептические приступы. Если приходится резко прерывать лечение Тегретолом больного эпилепсией, в этом случае необходимо осуществлять переход на другое противоэпилептическое средство под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например, диазепама, вводимого в/в или ректально, или фенитоина, вводимого в/в).

Возможно развитие перекрестных реакций повышенной чувствительности к карбамазепину и окскарбазепину.

Перекрестные реакции повышенной чувствительности также могут возникнуть между карбамазепином и фенитоином.

Тегретол, так же как и другие психотропные средства, может снижать переносимость алкоголя. В связи с этим

пациенту рекомендуется отказаться от употребления алкоголя.

Описано несколько случаев эпилептических приступов и/или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали Тегретол одновременно с другими противосудорожными препаратами. Кроме того, в связи с приемом Тегретола матерями сообщалось также о нескольких случаях рвоты, диареи и/или пониженного питания у новорожденных. Возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома отмены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Способность пациента, принимающего Тегретол, 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.

При нарушениях функции почек

Пациентам, у которых в анамнезе имеются сведения о заболеваниях почек, препарат следует назначать только после тщательного анализа соотношения ожидаемого эффекта лечения и возможного риска терапии и при обеспечении внимательного и регулярного контроля.

При нарушениях функции печени

Перед назначением Тегретола 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 следует немедленно отменить.

Применение в пожилом возрасте

Рекомендуемая начальная доза для **пациентов пожилого возраста** составляет по 100 мг 2 раза/сут.

Применение в детском возрасте

У **детей в возрасте 4 лет и младше** рекомендуется начинать лечение с применения 20-60 мг/сут и повышать дозу на 20-60 мг через день.

У **детей в возрасте старше 4 лет** лечение может быть начато с применения препарата в дозе 100 мг/сут; дозу повышают постепенно - каждую неделю на 100 мг.

Поддерживающие дозы для **детей** составляют 10-20 мг/кг/сут (в несколько приемов):

Возраст ребенка	Суточная доза
до 1 года	100-200 мг (в 1 прием)
1-5 лет	200-400 мг (в 1-2 приема)
6-10 лет	400-600 мг (в 2-3 приема)
11-15 лет	600-1000 мг (в 2-3 приема)

Условия хранения:

Таблетки и таблетки ретард следует хранить при температуре не выше 25°C; предохранять от воздействия влаги.

Сироп следует хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30°C; срок годности - 5 лет.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Не следует использовать после срока, отмеченного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Tegretol