МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОКСКАРБАЗЕПИН-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Окскарбазепин-натив

Международное непатентованное или группировочное наименование: окскарбазепин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

	Количество, мг		
Действующее вещество:			
Окскарбазепин	150,0	300,0	600,0
Вспомогательные вещества:			
Кремния диоксид коллоидный	0,8	1,6	3,2
Кросповидон	10,0	20,0	40,0
Гипромеллоза	4,2	8,4	16,8
Магния стеарат	2,2	4,4	8,8
Целлюлоза микрокристаллическая	32,8	65,6	131,2
Состав пленочной оболочки:			
Пленочное покрытие – Опадрай розовый (гипромеллоза – 62,50 %; титана диоксид – 30,94 %; макрогол – 6,25 %; краситель железа оксид красный – 0,20 %; краситель железа оксид желтый – 0,09 %; краситель железа (II, III) оксид/краситель железа оксид черный – 0,02 %).	10,0	-	26,0
Опадрай пурпурный (гипромеллоза – 62,50 %; титана диоксид – 28,95 %; макрогол 400 – 6,25 %; краситель железа оксид красный – 1,00%; краситель железа (II, III) оксид/краситель железа оксид черный – 0,75 %; краситель железа оксид желтый – 3,35 %)	-	16,0	-

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005572-070610
СОГЛАСОВАНО

Описание:

Для дозировки 150 мг: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с одной стороны риска. На изломе – ядро белого или почти белого цвета.

Для дозировки 300 мг: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серовато-коричневого со светло-розовым оттенком цвета, с одной стороны риска. На изломе – ядро белого или почти белого цвета.

Для дозировки 600 мг: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с одной стороны риска. На изломе – ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AF02.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Фармакологическая активность окскарбазепина обусловлена в первую очередь действием его метаболита – 10-моногидроксипроизводного (МГП). Механизм действия окскарбазепина и его МГП связан в основном с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации перевозбужденных мембран нейронов, ингибированию возникновения серийных нейрональных разрядов и снижению синаптического проведения импульсов. Реализации противосудорожного действия окскарбазепина может также способствовать повышение проводимости ионов калия и модуляция высокопороговых кальциевых каналов. Не было отмечено значимого взаимодействия с нейромедиаторами или с модуляторными участками рецепторов.

Фармакодинамика

В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что окскарбазепин и МГП обладают выраженным противосудорожным действием. У грызунов продемонстрирована эффективность при генерализованных тонико-клонических судорогах и в меньшей степени – при клонических судорогах; у макак-резусов с алюминиевыми имплантатами отмечено купирование или уменьшение частоты развития хронических рецидивирующих парциальных судорог. У мышей и крыс не отмечено развития толерантности (т.е. ослабления противосудорожной активности) при ежедневном применении окскарбазепина и МГП в течение 5 дней или 4 недель соответственно.

Клиническая эффективность

Эффективность окскарбазепина при эпилептических приступах была продемонстрирована как при монотерапии, так и при применении окскарбазепина в составе комбинированной терапии у детей и взрослых.

Окскарбазепин может быть использован для замены других противоэпилептических лекарственных средств в тех случаях, когда при применении последних не достигается удовлетворительного терапевтического ответа на лечение.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь окскарбазепин в таблетированной форме быстро и практически полностью (> 95 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте и в значительной степени метаболизируется с образованием фармакологически активного метаболита – МГП. После однократного приема окскарбазепина в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 600 мг у здоровых добровольцев мужского пола натощак средняя максимальная концентрация МГП в плазме крови (C_{max}) составляет 31,5 мкмоль/л, среднее время ее достижения (T_{max}) – около 5 часов.

Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания окскарбазепина.

Распределение

Кажущийся объем распределения МГП составляет 49 литров. Приблизительно 40 % МГП связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. В терапевтическом диапазоне степень связывания не зависит от концентрации окскарбазепина в плазме крови. Окскарбазепин и МГП не связываются с альфа-1-кислым гликопротеином.

Окскарбазепин и МГП проникают через гематоплацентарный барьер. В одном случае были зарегистрированы сходные значения концентрации МГП в плазме крови у новорожденного ребенка и его матери.

В плазме крови определяется 2 % окскарбазепина и 70 % МГП; остальная часть приходится на вторичные метаболиты, быстро выводящиеся из плазмы крови.

Равновесные концентрации МГП в плазме крови достигаются на 2-3 сутки при приеме окскарбазепина 2 раза в сутки. В равновесном состоянии фармакокинетические параметры МГП линейны и дозозависимы в диапазоне суточных доз 300-2400 мг.

Метаболизм

Окскарбазепин быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени до активного метаболита МГП, который обуславливает фармакологический эффект препарата. МГП подвергается дальнейшей конъюгации с глюкуроновой кислотой. Незначительное количество МГП (около 4 % от дозы) окисляется с образованием неактивного метаболита 10, 11-дигидроксипроизводного (ДГП).

Выведение

Окскарбазепин выводится из организма в основном в виде метаболитов, преимущественно почками. Более 95 % от дозы выводится почками в виде метаболитов, менее 1 % – в неизменном виде. Около 4 % от дозы выводится через кишечник. Приблизительно 80 % от дозы выводится в виде МГП, как в виде глюкуронидов (49 %), так и в виде неизменного МГП (27 %); неактивный ДГП составляет около 3 %, конъюгаты окскарбазепина – около 13 % от дозы.

Окскарбазепин быстро выводится из плазмы крови, кажущийся период полувыведения составляет 1,3-2,3 часа. В отличие от окскарбазепина кажущийся период полувыведения МГП составляет в среднем 9,3 ± 1,8 часа.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

После приема окскарбазепина однократно (в дозе 300 мг) и многократно (в дозе 600 мг в сутки) у добровольцев в возрасте 60-82 лет значения C_{max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) для МГП на 30-60 % выше по сравнению с теми же показателями у молодых добровольцев (18-32 года), что связано с возрастным уменьшением клиренса креатинина (КК). В связи с тем, что подбор терапевтической дозы окскарбазепина осуществляется индивидуально, не требуется специальной коррекции режима дозирования для данной категории пациентов при отсутствии нарушений функции почек.

Дети

Клиренс МГП, скорректированный по массе тела, снижается у детей с увеличением возраста и массы тела, приближаясь к клиренсу взрослых.

Средний клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет в среднем на 93 % выше, чем у взрослых. Таким образом, предполагается, что значение AUC МГП у детей этой возрастной группы ожидается в 2 раза меньше таковой у взрослых при применении одинаковых доз окскарбазепина (при коррекции по массе тела). Средний клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 4 до 12 лет в среднем на 43 % выше, чем у взрослых. Предполагаемое значение AUC МГП у детей этой возрастной группы составляет 2/3 от таковой у взрослых при применении одинаковых доз окскарбазепина (при коррекции по массе тела). Предполагается, что у детей в возрасте от 13 лет и старше за счет увеличения массы тела клиренс МГП, скорректированный по массе тела, соответствует клиренсу МГП у взрослых.

Пол

Не отмечено каких-либо различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от

пола в детском, взрослом или пожилом возрасте.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетические параметры и метаболизм окскарбазепина и МГП после однократного приема внутрь в дозе 900 мг оценивали у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушениями функции печени. Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести не влияют на фармакокинетические параметры окскарбазепина и МГП. Фармакокинетика окскарбазепина при нарушениях функции печени тяжелой степени тяжести не изучалась.

Пациенты с нарушениями функции почек

Существует линейная зависимость почечного клиренса МГП от КК. У пациентов с нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) после однократного приема окскарбазепина в дозе 300 мг период полувыведения МГП увеличивается на 60-90 % (до 16-19 часов), а значение AUC увеличивается в 2 раза.

Беременные пациентки

Во время беременности в организме происходит ряд физиологических изменений, которые могут приводить к постепенному снижению концентрации МГП в плазме крови во время беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Показания к применению

- Простые, сложные парциальные эпилептические приступы, с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше;
- генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к эсликарбазепину;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью

Следует с осторожностью применять окскарбазепин у пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, так как у этой группы пациентов приблизительно в 25-30 % случаев возможно развитие реакций повышенной чувствительности к окскарбазепину. У пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной

чувствительности на окскарбазепин, включая полиорганные нарушения.

Применение окскарбазепина у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести не изучалось, поэтому необходимо с осторожностью дозировать препарат Окскарбазепин-натив у этой категории пациентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Резюме рисков

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в том числе, врожденных пороков. Опыт применения окскарбазепина при беременности ограничен. Имеющиеся сообщения свидетельствуют о возможной связи приема окскарбазепина во время беременности с развитием врожденных пороков развития (ВПР). Наиболее частыми пороками развития у детей, матери которых получали терапию окскарбазепином во время беременности, были дефект межпредсердной перегородки, дефект предсердно-желудочковой перегородки, расщелина твердого неба и верхней губы, синдром Дауна, дисплазия тазобедренного сустава (как одно-, так и двусторонняя), туберозный склероз и пороки развития уха.

По данным Североамериканского регистра беременных частота грубых пороков развития, относящихся к структурным аномалиям, требующим хирургической, медикаментозной или косметической коррекции, диагностированных в течение 12 недель после рождения, составляла 2,0 % (95 % доверительный интервал от 0,6 до 5,1 %) среди беременных, принимавших в I триместре окскарбазепин в монотерапии. По сравнению с беременными, не получавшими терапию какими-либо противоэпилептическими лекарственными средствами во время беременности, относительный риск возникновения пороков развития у детей составляет 1,6 с 95 % доверительным интервалом от 0,46 до 5,7.

Клинические рекомендации

Если пациентка планирует беременность или беременность диагностирована во время применения окскарбазепина, а также при возникновении вопроса о применении окскарбазепина в период беременности, необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможный риск для плода, особенно в I триместре беременности.

При беременности следует использовать минимальные эффективные дозы окскарбазепина.

По возможности и при достаточной клинической эффективности у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом и по меньшей мере в I триместре беременности окскарбазепин следует применять в монотерапии.

Пациентка должна быть предупреждена о возможных нарушениях развития плода и необходимости проведения антенатальной диагностики.

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

Контроль и профилактика

Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Противоэпилептические лекарственные средства могут усиливать этот дефицит, представляющий одну из возможных причин нарушений развития плода, поэтому рекомендуется дополнительный прием препаратов фолиевой кислоты до и во время беременности.

При применении окскарбазепина во время беременности необходимо учитывать, что физиологические изменения, происходящие в организме во время беременности, могут приводить к постепенному снижению концентрации МГП в плазме крови. Для достижения максимального контроля симптомов заболевания у беременных пациенток необходимо регулярно оценивать клинический эффект окскарбазепина и определять концентрацию МГП в плазме крови.

Определение концентрации МГП в плазме крови также рекомендуется проводить в послеродовом периоде, особенно в случае, если во время беременности доза окскарбазепина повышалась.

Новорожденные

Имеются сообщения о том, что применение противоэпилептических лекарственных средств во время беременности может приводить к повышенной кровоточивости у новорожденных. В качестве меры предосторожности рекомендуется применение витамина K_1 в последние несколько недель беременности, а также у новорожденных, матери которых получали окскарбазепин.

У новорожденных детей, чьи матери получали лечение противоэпилептическими лекарственными средствами, отмечались редкие случаи развития гипокальциемии. Это может быть обусловлено нарушениями кальциево-фосфорного обмена и минерализацией костей.

Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер.

Данные доклинических исследований

В стандартных токсикологических исследованиях у грызунов и кроликов при применении окскарбазепина в дозах, токсичных для материнского организма, выявлены такие эффекты, как рост эмбрио-фетальной смертности и/или некоторое отставание анте- и

постнатального развития потомства. В одном из восьми исследований эмбрио-фетальной токсичности отмечено увеличение частоты пороков развития потомства у крыс при применении окскарбазепина или МГП в дозах, токсичных для материнского организма. В целом данные исследований у животных свидетельствуют о малом тератогенном потенциале окскарбазепина при применении в дозах, применяемых у человека. Однако данных исследований недостаточно для полного исключения тератогенного эффекта.

Применение в период грудного вскармливания

Резюме рисков

Окскарбазепин и МГП выделяются с грудным молоком. Отношение концентраций в молоке и плазме крови составляет 0,5 для обоих веществ. Поскольку влияние на новорожденных окскарбазепина и МГП, поступивших с грудным молоком, неизвестно, не следует применять окскарбазепин в период грудного вскармливания.

Влияние на фертильность

Нет данных о влиянии окскарбазепина на фертильность у человека. В исследованиях у животных не выявлено воздействия окскарбазепина и МГП на фертильность у особей обоих полов в суточных дозах 150 и 450 мг/кг соответственно. При применении максимальных доз МГП у самок, однако, отмечалось нарушение эстрального цикла, снижение количества лютеиновых тел, снижение количества имплантаций и числа живых эмбрионов.

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять надежные методы контрацепции во время терапии окскарбазепином (оптимально внутриматочные контрацептивные средства), поскольку эффективность пероральных контрацептивных средств, содержащих этинилэстрадиол или левоноргестрел, может снижаться при одновременном применении с окскарбазепином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Способ применения и дозы

Препарат Окскарбазепин-натив можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими лекарственными средствами. В обоих случаях лечение препаратом Окскарбазепин-натив начинают с клинически эффективной дозы, кратность приема составляет 2 раза в сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от ответа на терапию. В случае назначения препарата Окскарбазепин-натив вместо другого противоэпилептического лекарственного средства дозу этого лекарственного средства следует снижать постепенно после начала применения препарата Окскарбазепин-натив.

При применении препарата Окскарбазепин-натив в составе комбинированной терапии

может потребоваться снижение дозы одновременно применяемых противоэпилептических лекарственных средств и/или более медленное повышение дозы препарата Окскарбазепин-натив из-за увеличения суммарной дозы противоэпилептических лекарственных средств.

Препарат Окскарбазепин-натив можно принимать вне зависимости от приема пищи (во время, после еды или в промежутках между приемами пищи).

Терапевтический эффект окскарбазепина обусловлен, в первую очередь, действием его метаболита – МГП.

Рутинное определение концентрации окскарбазепина или МГП в плазме крови не оправдано. Однако контроль концентрации МГП в плазме крови может применяться для уточнения соблюдения режима приема препарата Окскарбазепин-натив пациентом (комплаентности) или в тех ситуациях, когда возможно изменение клиренса МГП, например, изменение функции почек, беременность, одновременное применение с лекарственными средствами, повышающими активность «печеночных» ферментов. В вышеперечисленных ситуациях следует корректировать дозу препарата Окскарбазепин-натив с учетом концентрации МГП в плазме крови (измеряют через 2-4 часа после приема препарата), которую следует поддерживать на уровне < 35 мг/л.

Взрослые

Монотерапия и комбинированная терапия

Начальная доза

Начальная доза составляет 600 мг в сутки (8-10 мг/кг массы тела в сутки), разделенная на 2 приема. При необходимости возможно постепенное увеличение дозы. Дозу повышают не более чем на 600 мг в сутки с интервалом примерно в 1 неделю до достижения желаемого терапевтического ответа.

Поддерживающая доза

Хороший терапевтический ответ наблюдается в диапазоне доз 600-2400 мг в сутки, при этом большинство пациентов имеют хороший клинический эффект при дозе 900 мг в сутки.

Максимальная рекомендованная суточная доза

У пациентов, ранее не получавших терапию противоэпилептическими лекарственными средствами, эффективная доза в монотерапии составляет 1200 мг в сутки, у пациентов, ранее получавших, но плохо отвечавших на терапию другими противоэпилептическими лекарственными средствами – 2400 мг в сутки.

В контролируемых исследованиях применение окскарбазепина в суточной дозе 2400 мг в составе комбинированной терапии без снижения дозы другого противоэпилептического

лекарственного средства сопровождалось плохой переносимостью у большинства пациентов преимущественно из-за развития нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы. Систематическое применение окскарбазепина в суточной дозе выше 2400 мг не изучалось.

В условиях стационара с надлежащим контролем дозу увеличивали до 2400 мг в сутки в течение 48 часов.

Опыт применения окскарбазепина в суточной дозе 4200 мг крайне ограничен.

Дети и подростки

Препарат Окскарбазепин-натив предназначен для применения у детей в возрасте от 3 лет и старше.

Начальная доза

При применении препарата Окскарбазепин-натив при монотерапии, а также в составе комбинированной терапии рекомендуемую начальную дозу – 8-10 мг/кг массы тела в сутки разделяют на 2 приема.

Поддерживающая доза

В комбинированной терапии целевая доза препарата Окскарбазепин-натив, составляющая 30-46 мг/кг в сутки, должна быть достигнута не менее чем через 2 недели с момента начала терапии.

В клиническом исследовании окскарбазепина с целевой суточной дозой 46 мг/кг в комбинированной терапии у детей в возрасте от 3 до 17 лет средняя суточная доза окскарбазепина составила 31 мг/кг в диапазоне от 6 до 51 мг/кг в сутки. В клиническом исследовании 56 % детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет достигли финальной суточной поддерживающей дозы как минимум 55 мг/кг в комбинированной терапии при целевой дозе 60 мг/кг в сутки.

Максимальная рекомендованная доза

При необходимости для достижения желаемого терапевтического эффекта возможно постепенное повышение дозы. Дозу увеличивают с интервалом примерно в 1 неделю с шагом не более 10 мг/кг в сутки до максимальной – 60 мг/кг в сутки.

Эффект клиренса МГП, скорректированного по массе тела, у детей

При применении окскарбазепина в монотерапии и в составе комбинированной терапии при коррекции по массе тела кажущийся клиренс МГП у детей значительно снижается с увеличением возраста. Детям в возрасте от 3 до 4 лет может потребоваться доза препарата Окскарбазепин-натив, в 2 раза превышающая дозу для взрослых при коррекции по массе тела; детям в возрасте от 4 до 12 лет может потребоваться доза, превышающая на 50 % дозу для взрослых при коррекции по массе тела.

Одновременное применение с противоэпилептическими лекарственными средствами – индукторами изоферментов печени, у детей

У детей в возрасте от 3 до 4 лет влияние противоэпилептических лекарственных средств – индукторов ферментов печени на их кажущийся клиренс выражено в большей степени, чем у детей более старших возрастных групп (при коррекции по массе тела). При применении препарата Окскарбазепин-натив у детей в возрасте от 3 до 4 лет в комбинации с противоэпилептическими лекарственными средствами – индукторами ферментов печени, может потребоваться доза окскарбазепина на 60 % выше (при коррекции по массе тела), чем при монотерапии окскарбазепином или при его применении в комбинации с противоэпилептическими лекарственными средствами, не индуцирующими ферменты. Для детей более старших возрастных групп при проведении комбинированной терапии препаратом Окскарбазепин-натив с индукторами ферментов печени может потребоваться незначительное увеличение дозы препарата Окскарбазепин-натив по сравнению с монотерапией.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Специальная коррекция режима дозирования у данной категории пациентов необходима при нарушениях функции почек (КК < 30 мл/мин). В случае наличия риска развития гипонатриемии необходимо проведение тщательного контроля концентрации натрия в плазме крови.

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Отсутствуют данные о применении окскарбазепина у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Окскарбазепин-натив у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг в сутки. Повышать дозу следует медленно, с интервалом не менее 1 недели до достижения желаемого терапевтического ответа. Необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами во время подбора дозы препарата Окскарбазепин-натив.

Побочное действие

Наиболее часто сообщается о следующих нежелательных реакциях (НР): сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость (более чем у 10 % пациентов).

Отмечено, что НР обычно слабо или умеренно выражены, носят транзиторный характер и наблюдаются в основном в начале терапии.

НР, представленные ниже, перечислены в соответствии с классификацией органов и систем органов (MedDRA) в порядке уменьшения их значимости. Критерии оценки частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР): очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/10 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), редко (≥ 1/10000 – < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *нечасто* – лейкопения; *очень редко* – подавление костномозгового кроветворения, апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности (в том числе реакции полиорганной гиперчувствительности), которые характеризуются такими симптомами, как сыпь и повышение температуры тела. Возможны также нарушения со стороны крови и лимфатической системы (эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), печени (гепатит, изменение показателей функции печени), мышц и суставов (миалгия, припухлость в области суставов, артралгия), нервной системы (печеночная энцефалопатия), почек (почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, протеинурия), легких (отек легких, бронхоспазм, бронхиальная астма, интерстициальная болезнь легких, одышка), ангионевротический отек.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – увеличение массы тела; *очень редко* – гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *часто* – гипонатриемия (чаще отмечается у пациентов в возрасте ≥ 65 лет); *очень редко* – клинически значимая гипонатриемия (концентрация натрия < 125 ммоль/л), возникающая, как правило, в течение первых 3 месяцев терапии окскарбазепином, хотя у некоторых пациентов – более чем через 1 год после начала лечения окскарбазепином (сопровождающаяся развитием таких проявлений и симптомов, как судороги, энцефалопатия, угнетение сознания, спутанность сознания); нарушение зрения (нечеткость зрения), гипотиреоз, рвота, тошнота, дефицит фолиевой кислоты.

Нарушения психики: часто – ажитация (нервозность), эмоциональная лабильность, спутанность сознания, депрессия, апатия.

Нарушения со стороны нервной системы: *очень часто* – сонливость (22,5 %), головная боль (14,6 %), головокружение (22,6 %); *часто* – атаксия, тремор, нистагм, нарушение внимания, амнезия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – диплопия (13,9 %); *часто* – нарушения зрения, затуманивание зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: *часто* – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – атриовентрикулярная блокада, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота (14,1 %), рвота (11,1 %); *часто* – диарея, боли в области живота, запор; *очень редко* – панкреатит и/или повышение активности липазы и/или амилазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень редко* – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *часто* – кожная сыпь, алопеция, акне; *нечасто* – крапивница; *очень редко* – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, мультиформная эритема, системная красная волчанка.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень часто* – повышенная утомляемость (12 %); *часто* – астения.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов, щелочной фосфатазы в крови; *очень редко* – повышение активности амилазы, липазы.

В клинических исследованиях, проведенных у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, при применении окскарбазепина наиболее часто наблюдалась сонливость (у 11 % пациентов). С частотой ≥ 1 % – < 10 % (часто) отмечались атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, повышенная утомляемость, нистагм, тремор, снижение аппетита, повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

НЛР, выявленные при применении окскарбазепина в пострегистрационном периоде на основании отдельных сообщений и случаев, описанных в литературе

Поскольку данные о НЛР в пострегистрационном периоде были получены на основании спонтанных сообщений и точное число пациентов, принимавших окскарбазепин, не определено, оценить частоту возникновения данных НЛР не представляется возможным, в связи с чем для них указано «частота неизвестна».

НЛР классифицированы по системам органов, в пределах каждой системы органов НЛР расположены в порядке уменьшения степени тяжести их проявления.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: имеются данные

(частота неизвестна) о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, получающих длительное лечение окскарбазепином. Механизм влияния окскарбазепина на метаболизм костной ткани не выяснен.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, проявляющийся летаргией, тошнотой, головокружением, снижением осмоляльности сыворотки крови, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и другими симптомами со стороны нервной системы.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: частота неизвестна – падение.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – нарушения речи (в том числе дизартрия), особенно в период подборы дозы окскарбазепина.

Передозировка

Имеются единичные сообщения о передозировке окскарбазепина. Максимальная доза, описанная в сообщениях, составляла приблизительно 48000 мг.

Симптомы

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипонатриемия.

Нарушения со стороны органа зрения: диплопия, миоз, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, гиперкинезия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение частоты дыхательных движений, удлинение интервала QTc.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость и сомноленция, головокружение, атаксия, нистагм, тремор, нарушение координации, судороги, головная боль, кома, потеря сознания, дискинезия.

Нарушение психики: агрессия, ажитация, спутанность сознания.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Лечение

Специфического антидота не существует. Проводят симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует иметь в виду, что для уменьшения абсорбции окскарбазепина может быть проведено промывание желудка и назначен прием активированного угля.

Рекомендуется контролировать жизненно важные функции организма, уделяя особое внимание нарушениям сердечной проводимости, водно-электролитного баланса и

функции дыхательной системы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибирование изоферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит МГП являются ингибиторами цитохрома CYP2C19. Таким образом, одновременное применение окскарбазепина в высоких дозах и лекарственных средств, которые метаболизируются с участием изофермента CYP2C19 (например, фенобарбитал, фенитоин), может привести к их взаимодействию. Для некоторых пациентов может потребоваться снижение дозы лекарственных средств – субстратов изофермента CYP2C19. Было показано, что окскарбазепин и МГП слабо или совсем не ингибируют следующие микросомальные изоферменты: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 и CYP4A11.

Индукция изоферментов

In vitro и *in vivo* окскарбазепин и МГП, являясь слабыми индукторами цитохромов CYP3A4 и CYP3A5, снижают плазменные концентрации лекарственных средств, метаболизирующихся данными изоферментами: дигидропиридиновых антагонистов кальция, пероральных контрацептивов и противоэпилептических лекарственных средств (например, карбамазепина). При одновременном применении с окскарбазепином также возможно снижение концентрации в плазме крови и других лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 (например, лекарственных средств из группы иммунодепрессантов – циклоспорин).

Поскольку *in vitro* окскарбазепин и МГП являются слабыми индукторами уридиндифосфат-глюкуронил трансферазы, маловероятно, что *in vivo* они способны оказывать клинически значимое влияние на метаболизм лекарственных средств, выводящихся в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой (например, вальпроевой кислоты и ламотриджина). Принимая во внимание даже слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП, может потребоваться увеличение доз одновременно применяемых лекарственных средств, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 или уридиндифосфат-глюкуронил трансферазой. В случае отмены окскарбазепина может потребоваться снижение дозы этих лекарственных средств на основании клинического и лабораторного контроля.

Исследования *in vitro* подтвердили слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП в отношении изоферментов подсистем изоферментов CYP2B и изофермента CYP3A4. Индуцирующее влияние окскарбазепина и МГП на другие изоферменты CYP неизвестно.

Противоэпилептические лекарственные средства

При одновременном применении одного или нескольких противоэпилептических лекарственных средств – мощных индукторов цитохрома Р450, таких как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, с окскарбазепином в каждом конкретном случае необходимо осуществлять тщательную коррекцию дозы и/или мониторинг концентрации лекарственных веществ в плазме крови.

Данные по влиянию возможных взаимодействий окскарбазепина и других противоэпилептических лекарственных средств на значение AUC и минимальную концентрацию (C_{min}) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Возможные взаимодействия окскарбазепина и других противоэпилептических лекарственных средств

Противоэпилептическое лекарственное средство (ПЭЛС)	Влияние окскарбазепина на ПЭЛС (C_{min})	Влияние ПЭЛС на МГП (AUC)
Карбамазепин	0-22 % уменьшение / 30 % увеличение карбамазепина а-10,11-эпоксида	40% уменьшение
Клобазам	Не изучалось	Не влияет
Фелбамат	Не изучалось	Не влияет
Ламотриджин	Не изучалось (*)	Не влияет
Фенобарбитал	14-15 % увеличение	30-31 % уменьшение
Фенитоин	0-40 % увеличение	29-35 % уменьшение
Вальпроевая кислота	Не влияет	0-18 % уменьшение

* – отсутствует влияние на C_{min}, AUC и C_{max}.

Концентрация фенитоина в плазме крови увеличивается до 40 % при одновременном применении с окскарбазепином в дозе 1200 мг в сутки и выше. Поэтому при применении окскарбазепина в вышеуказанных дозах может потребоваться уменьшение дозы фенитоина.

Увеличение концентрации фенобарбитала в плазме крови при одновременном применении с окскарбазепином незначительно (15 %).

При одновременном применении сильных индукторов цитохрома Р450 (т.е. карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала) уменьшается концентрация МГП в плазме/сыворотке крови (на 29-49 %). Таким образом, следует проводить контроль концентрации МГП в плазме крови и при необходимости корректировать дозу окскарбазепина при одновременном применении с одним или несколькими из вышеуказанных лекарственных средств.

У окскарбазепина не было выявлено явлений аутоиндукции.

Гормональные контрацептивы

Доказано взаимодействие окскарбазепина с компонентами пероральных контрацептивов:

этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Средние значения AUC для них уменьшались на 48-52 % и 32-52 % соответственно. Исследований взаимодействия окскарбазепина с другими пероральными или имплантируемыми контрацептивами не проводилось. Таким образом, одновременное применение окскарбазепина и гормональных контрацептивов может приводить к снижению эффективности последних, в связи с чем пациенткам, получающим лечение окскарбазепином, рекомендуется дополнительное применение надежных негормональных методов контрацепции.

Блокаторы кальциевых каналов

Одновременное повторное применение окскарбазепина и фелодипина может приводить к уменьшению значения AUC фелодипина на 28 %, хотя концентрации в плазме крови остаются в пределах терапевтического диапазона.

С другой стороны, при одновременном применении окскарбазепина и верапамила возможно снижение концентрации МГП в плазме крови на 20 %. Такое снижение концентрации МГП в плазме крови не имеет клинического значения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Циметидин, эритромицин, декстропропоксифен не влияют на фармакокинетические параметры МГП. Вилоксазин незначительно влияет на концентрацию МГП в плазме крови (концентрация МГП повышается на 10 % после повторного одновременного применения). Не отмечено каких-либо взаимодействий с варфарином как при однократном одновременном приеме, так и при приеме повторных доз окскарбазепина.

Окскарбазепин может усиливать седативный эффект этанола.

У пациентов, получавших трициклические антидепрессанты, не было выявлено клинически значимых взаимодействий.

Одновременное применение препаратов лития и окскарбазепина может усиливать нейротоксичность.

Особые указания

Имеются сообщения о риске ухудшения течения эпилептических припадков при применении окскарбазепина. Повышение риска ухудшения течения приступов наблюдается в основном у детей, однако может возникать и у взрослых. Если на фоне применения препарата Окскарбазепин-натив отмечается ухудшение течения эпилептических припадков, применение препарата следует прекратить.

Реакции гиперчувствительности

При применении окскарбазепина в клинической практике в отдельных случаях отмечалось развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (I тип), включая сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек и анафилактические реакции.

Ангионевротический отек и анафилактические реакции с поражением гортани, голосовых складок (область голосовой щели), языка, губ, век развивались как при первом, так и при повторном приеме окскарбазепина. В случае развития гиперчувствительности немедленного типа следует немедленно отменить препарат Окскарбазепин-натив и назначить альтернативную терапию.

Следует с осторожностью применять окскарбазепин у пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, так как у этой группы пациентов приблизительно в 25-30 % случаев возможно развитие реакций повышенной чувствительности к окскарбазепину. У пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат Окскарбазепин-натив, включая полиорганные нарушения. Такие реакции могут вызывать развитие нарушений со стороны кожных покровов, печени, крови и лимфатической системы, и других органов как в отдельности, так и в рамках системной реакции. При возникновении признаков и симптомов реакций гиперчувствительности следует немедленно отменить препарат Окскарбазепин-натив.

Гипонатриемия

У 2,7 % пациентов, принимавших окскарбазепин, наблюдалась гипонатриемия (концентрация натрия в сыворотке крови менее 125 ммоль/л), которая обычно не сопровождалась клиническими проявлениями и не требовала коррекции терапии. Концентрация натрия нормализуется при отмене (уменьшении дозы) окскарбазепина или консервативном лечении (ограничение приема жидкости). У пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе, ассоциирующимися с низкой концентрацией натрия в сыворотке крови (например, у пациентов с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона), или у пациентов, получающих одновременное лечение лекарственными средствами, способствующими выведению натрия из организма (диуретики, лекарственные средства, влияющие на секрецию антидиуретического гормона), до начала терапии окскарбазепином следует определять концентрацию натрия в сыворотке крови. В дальнейшем следует контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и далее ежемесячно на протяжении 3 месяцев или по мере необходимости. С особым вниманием к данным факторам риска следует относиться у пациентов пожилого возраста.

При необходимости применения диуретиков и других лекарственных средств, снижающих концентрацию натрия в сыворотке крови, у пациентов, получающих терапию окскарбазепином, следует придерживаться тех же рекомендаций. При появлении клинических симптомов гипонатриемии следует определить концентрацию натрия в

сыворотке крови. Для остальных пациентов определение концентрации натрия в сыворотке крови может осуществляться во время проведения рутинных анализов крови.

Необходимо контролировать массу тела у всех пациентов с сердечной недостаточностью для своевременного диагностирования задержки жидкости. При задержке жидкости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности следует определять концентрацию натрия в сыворотке крови. В случае возникновения гипонатриемии следует ограничить количество потребляемой жидкости. Так как при применении окскарбазепина в очень редких случаях возможно нарушение сердечной проводимости, необходимо тщательное наблюдение за пациентами с предшествующими нарушениями сердечной проводимости (атриовентрикулярная блокада, аритмия), получающими окскарбазепин.

Гематологические изменения

При лечении окскарбазепином у пациентов в очень редких случаях отмечается развитие агранулоцитоза, апластической анемии и панцитопении. Учитывая незначительную частоту встречаемости агранулоцитоза, апластической анемии и панцитопении, а также сопутствующих факторов (например, одновременный прием других лекарственных средств, наличие сопутствующих заболеваний), причинно-следственную связь между развитием данных нежелательных явлений и применением окскарбазепина установить невозможно. При развитии симптомов выраженного угнетения костномозгового кроветворения необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата Окскарбазепин-натив.

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противосудорожные лекарственные средства, отмечены эпизоды суицидального поведения и суицидальных мыслей. Результаты мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований окскарбазепина показали небольшое увеличение риска возникновения суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные лекарственные средства. Механизм повышения риска суицида у данной категории пациентов не установлен. Поэтому на всех стадиях лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими лечение препаратом Окскарбазепин-натив. Пациенты и медицинский персонал должны быть предупреждены о риске возникновения суицидальных мыслей и эпизодов у пациентов, получающих терапию препаратом Окскарбазепин-натив.

Дерматологические реакции

При применении окскарбазепина очень редко отмечается развитие серьезных дерматологических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная мультиформная эритема.

Пациентам с вышеуказанными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация в связи с развитием угрожающих жизни состояний; очень редко возможны летальные исходы. При применении окскарбазепина дерматологические реакции наблюдались как у детей, так и у взрослых, и развивались в среднем через 19 дней после начала приема окскарбазепина. Имеются отдельные сообщения о случаях рецидива серьезных кожных реакций при возобновлении приема окскарбазепина. При развитии кожных реакций на фоне применения препарата Окскарбазепин-натив следует рассмотреть вопрос об отмене препарата и применении другого противоэпилептического лекарственного средства.

*Корреляция с HLA-B*1502*

Имеется значительное количество данных, подтверждающих роль аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в развитии серьезных кожных реакций у пациентов с предрасположенностью к таким состояниям. У пациентов китайской и тайской национальностей прослеживается четкая связь между развитием синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла при применении карбамазепина и наличием в их геноме аллеля человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B*1502. Из-за схожести в химической структуре окскарбазепина и карбамазепина существует вероятность развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла у пациентов с наличием в геноме аллеля HLA-B*1502, принимающих окскарбазепин.

Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет более 2-12 %, у тайской – около 8 %, среди некоторых групп населения Филиппин и Малайзии – более 15 %. Распространенность 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 %).

Частота данных аллелей представляет процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллели, 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 угрозой, почти в два раза чаще частоты аллелей.

При применении препарата Окскарбазепин-натив у возможных носителей аллеля HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять окскарбазепин у носителей данного аллеля следует только в том случае, если ожидаемая польза от терапии превышает возможный риск. Наличие данного аллеля у лиц китайской национальности, принимающих другие противоэпилептические лекарственные средства,

прием которых также ассоциируется с развитием тяжелых дерматологических реакций, повышает риск развития данной патологии. У пациентов с аллелем HLA-B*1502 необходимо избегать применения лекарственных средств, приводящих к развитию синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла, при возможной замене на альтернативные лекарственные средства. Проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед применением препарата Окскарбазепин-натив не обязательно у пациентов, принадлежащим к популяциям с низкой частотой встречаемости данного аллеля, а также у пациентов, уже получающих терапию данным препаратом, поскольку кожные реакции тяжелой степени тяжести в большинстве случаев отмечается в первые месяцы лечения (вне зависимости от наличия HLA- B*1502).

*Корреляция с HLA-A*3101*

Наличие аллеля HLA-A*3101 может быть фактором риска развития тяжелых поражений кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) при применении карбамазепина.

Частота встречаемости аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может отличаться у различных этнических групп: около 2-5 % у населения Европы, около 10 % – у японцев. Частота аллеля составляет менее 5 % в населении Австралии, Азии, Африки и Северной Америке, исключения составляют от 5 % до 12 %. Частота более 15 % установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителях Северной Америки (племена Навахо и Сиу, в Мексике – Сонора Сери), Южной Индии (Тамил Наду), и 10-15 % среди других коренных жителей данных регионов.

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

Нет достаточных оснований для рекомендации проведения генотипирования по данному аллелю у пациентов перед началом терапии окскарбазепином. Пациентам, уже получающим терапию препаратом Окскарбазепин-натив, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку кожные реакции в большинстве случаев отмечаются в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-A*3101).

Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля состояния

пациента и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. У многих пациентов азиатского происхождения с положительным результатом генотипирования по аллелю HLA-B*1502 развития тяжелых дерматологических состояний может не произойти, в то время как реакции будут зарегистрированы у пациентов любой этнической принадлежности с отрицательным результатом генотипирования по данному аллелю. Схожим образом развитие тяжелой дерматологической патологии может произойти у пациентов любой этнической принадлежности на фоне терапии окскарбазепином, тогда как у многих пациентов с положительным результатом генотипирования по аллелю HLA-A*3101 на фоне приема окскарбазепина таких реакций не будет отмечено.

Не изучена роль иных возможных факторов в развитии и распространенности указанных дерматологических осложнений, таких как доза противоэпилептического лекарственного средства, степень приверженности к лечению, одновременно применяемые лекарственные препараты, сопутствующая патология, степень дерматологического контроля. При проведении генотипирования по аллелю HLA-B*1502 следует отдавать предпочтение методике с высокой разрешающей способностью. Тест считается положительным, если обнаружен хотя бы один из аллелей; отрицательным, если не обнаружено ни одного аллеля. Тех же рекомендаций следует придерживаться при проведении генотипирования по аллелю HLA-A*3101.

Нарушения функции печени

Имеются сообщения об очень редких случаях развития гепатита, которые в большинстве случаев благополучно разрешались. При подозрении на гепатит необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата Окскарбазепин-натив.

Гипотиреоз

Гипотиреоз является крайне редким нежелательным явлением при применении окскарбазепина. Учитывая влияние гормонов щитовидной железы на развитие детей, у данной категории пациентов рекомендовано проводить определение концентрации гормонов щитовидной железы до начала терапии препаратом Окскарбазепин-натив, а также контролировать эти показатели во время применения препарата Окскарбазепин-натив.

Одновременный прием пероральных контрацептивов

Пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупредить о возможном снижении эффективности пероральных контрацептивов на фоне терапии окскарбазепином. Данной категории пациенток, получающих окскарбазепин, рекомендуется дополнительное применение негормональных методов контрацепции (см.

раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Синдром отмены

Как и при применении других противоэпилептических лекарственных средств, следует избегать резкого прекращения терапии окскарбазепином из-за риска увеличения частоты судорожных припадков.

Лица, принимающие алкоголь на фоне терапии препаратом Окскарбазепин-натив, должны быть предупреждены о возможном усилении седативного эффекта.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В связи с возможностью развития на фоне применения препарата Окскарбазепин-натив таких нежелательных реакций, как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нечеткость зрения, нарушения зрения, гипонатриемия и угнетение сознания или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или во время подбора дозы, пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг, 600 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 30 или 50 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупоренные крышками из полипропилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На флаконы наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

Генеральный директор
ООО «Натива



А.А. Малин