

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Окскарбазепин, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Окскарбазепин, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: окскарбазепин.

Окскарбазепин, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг окскарбазепина.

Окскарбазепин, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 600 мг окскарбазепина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Окскарбазепин, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светлого серо-зеленого до коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до светло-желтого, коричневатого или светло-оранжевого цвета.

Окскарбазепин, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до светло-желтого, коричневатого или светло-оранжевого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Окскарбазепин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет для лечения:

- простых, сложных парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее;

- генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Окскарбазепин можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами. В обоих случаях лечение препаратом Окскарбазепин 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 вместо другого противоэпилептического препарата дозу этого препарата следует снижать постепенно после начала применения препарата Окскарбазепин. При применении препарата Окскарбазепин в составе комбинированной терапии может потребоваться снижение дозы сопутствующих противоэпилептических препаратов и/или более медленное повышение дозы препарата Окскарбазепин из-за увеличения суммарной дозы противоэпилептических препаратов.

Терапевтический эффект препарата Окскарбазепин 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 пациентом (комплаентности) или в тех ситуациях, когда возможно изменение клиренса МГП, например изменение функции почек, беременность, одновременное применение с препаратами, повышающими активность печеночных ферментов. В вышеперечисленных ситуациях следует корректировать дозу препарата Окскарбазепин с учетом концентрации МГП в плазме крови (измеряют через 2–4 часа после приема), которую следует поддерживать на уровне < 35 мг/л.

Монотерапия и комбинированная терапия у взрослых в возрасте от 18 лет

Начальная доза

Начальная доза составляет 600 мг в сутки (8–10 мг/кг массы тела в сутки), разделенные на 2 приема. При необходимости возможно постепенное увеличение дозы. Дозу повышают не более чем на 600 мг/сут, 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/сут.

Максимальная рекомендованная суточная доза

У пациентов, ранее не получавших терапию противоэпилептическими средствами, эффективная доза составляет 1200 мг/сут, у пациентов, ранее получавших, но плохо отвечавших на терапию другими противоэпилептическими препаратами – 2400 мг/сут.

Применение препарата Окскарбазепин в суточной дозе 2400 мг в составе комбинированной терапии без снижения дозы другого противоэпилептического средства сопровождалось плохой переносимостью у большинства пациентов преимущественно из-за развития нежелательных явлений со стороны нервной системы. Систематическое применение препарата Окскарбазепин в суточной дозе выше 2400 мг не изучалось.

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

Опыт применения препарата в суточной дозе 4200 мг крайне ограничен.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с нарушениями функции почек ($КК < 30$ мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг/сутки; повышать дозу следует медленно, с интервалом не менее 1 недели, до достижения желаемого терапевтического ответа.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами во время подбора дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

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

Начальная доза

При монотерапии препаратом Окскарбазепин и при применении препарата 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, составляющая 30–46 мг/кг в сутки, должна быть достигнута не менее чем через 2 недели с момента начала терапии.

В клиническом исследовании с целевой суточной дозой препарата 46 мг/кг в комбинированной терапии у детей в возрасте от 3 до 17 лет средняя суточная доза 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/сутки до максимальной 60 мг/кг/сут.

Эффект клиренса МГП, скорректированного по массе тела у детей

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

Одновременное применение с противоэpileптическими препаратами – индукторами изоферментов печени у детей

У детей в возрасте от 3 до 4 лет влияние противоэpileптических препаратов – индукторов изоферментов 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 у детей в возрасте от 3 до 4 лет в комбинации с противоэpileптическими препаратами – индукторами изоферментов печени – может потребоваться доза окскарбазепина на 60 % выше (при коррекции по массе тела), чем при монотерапии препаратом Окскарбазепин или при его применении в комбинации с противоэpileптическими средствами, не индуцирующими изоферменты. Для детей более старших возрастных групп при комбинированной терапии препаратом Окскарбазепин с индукторами изоферментов печени может потребоваться незначительное увеличение дозы препарата по сравнению с монотерапией.

Способ применения

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

На таблетках имеются риски, их можно разламывать на 2 части для облегчения проглатывания.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.
- Повышенная чувствительность к эсикарбазепину.
- Детский возраст до 3 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат 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 без анамнестических указаний на гиперчувствительность к карбамазепину также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат, включая полиорганные нарушения.

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

Особые указания

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

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Окскарбазепин в клинической практике в отдельных случаях (постмаркетинговые сообщения) отмечалось развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (I тип), включая сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек и анафилактические реакции. Реакции гиперчувствительности могут вызывать развитие нарушений со стороны кожных покровов, печени, крови, лимфатической системы и других органов как в отдельности, так и в рамках системной 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 препарата Окскарбазепин. В случае развития гиперчувствительности

немедленного типа следует срочно отменить препарат Окскарбазепин и назначить альтернативную терапию.

Следует с осторожностью применять препарат 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, включая полиорганные нарушения. При возникновении признаков и симптомов реакций гиперчувствительности следует немедленно отменить препарат Окскарбазепин.

Гипонатриемия

У 2,7 % пациентов, получающих препарат Окскарбазепин, наблюдалась гипонатриемия (содержание натрия в сыворотке менее 125 ммоль/л), которая обычно не сопровождалась клиническими проявлениями и не требовала коррекции терапии. Содержание натрия нормализуется при отмене (уменьшении дозы) препарата Окскарбазепин или консервативном лечении (ограничении приема жидкости). У пациентов с нарушением функции почек в анамнезе и низким содержанием натрия в сыворотке крови (например, у пациентов с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона) или у пациентов, получающих одновременное лечение препаратами, способствующими выведению натрия из организма (диуретики, препараты, влияющие на секрецию антидиуретического гормона), до начала терапии препаратом Окскарбазепин следует определять содержание натрия в сыворотке крови. В дальнейшем следует контролировать содержание 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 пожилых пациентов. При необходимости применения диуретиков и других препаратов, снижающих содержание натрия в сыворотке крови, у пациентов, получающих терапию препаратом Окскарбазепин, следует придерживаться тех же рекомендаций. При появлении клинических симптомов гипонатриемии следует определить содержание натрия в сыворотке крови. Для остальных пациентов определение содержания натрия в сыворотке крови может осуществляться во время проведения рутинных анализов крови.

Необходимо проводить контроль массы тела у всех пациентов с сердечной недостаточностью для своевременного диагностирования задержки жидкости. При задержке жидкости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности следует определять содержание 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 проводимости (атриовентрикулярная блокада, аритмия), получающими препарат Окскарбазепин.

Гематологические изменения

По данным постмаркетинговых сообщений, при лечении препаратом Окскарбазепин у пациентов в очень редких случаях отмечалось 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 препарата установить невозможно. При развитии симптомов выраженного угнетения костномозгового кроветворения необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Суицидальные мысли и поведение

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

Дерматологические реакции

При применении препарата Окскарбазепин очень редко сообщалось о развитии 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 препарата Окскарбазепин дерматологические реакции наблюдались как у детей, так и у взрослых и развивались в среднем через 19 дней после начала приема препарата. Имеются отдельные сообщения о случаях рецидива серьезных

кожных реакций при возобновлении приема препарата Окскарбазепин. При развитии кожных реакций на фоне применения препарата Окскарбазепин следует рассмотреть вопрос об отмене препарата и применении другого противоэпилептического 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. 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.

У пациентов китайской и тайской национальности прослеживалась 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.

Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет 2–12 %, у тайской – около 8 %, среди некоторых групп населения Филиппин и 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 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 выше частоты аллелей.

При применении препарата Окскарбазепин у возможных носителей аллеля HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат 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 препараты, повышает риск развития тяжелых дерматологических реакций. У пациентов с аллелем HLA-B*1502 необходимо избегать применения препаратов, приводящих к развитию синдрома Стивенса – Джонсона или синдрома Лайелла, при возможной замене на альтернативные препараты. Проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед применением препарата Окскарбазепин необязательно у пациентов, принадлежащих к популяциям с низкой частотой встречаемости данного аллеля, а также у пациентов, уже получающих терапию данным

препаратом, поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались 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 жителей Северной Америки (племена Навахо и Сиу, в Мексике – Санора 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 их 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, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку кожные реакции в большинстве случаев отмечались 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 на фоне терапии препаратом с отрицательным результатом генотипирования по данному аллелю. Схожим образом развитие тяжелой дерматологической патологии может произойти у пациентов любой этнической принадлежности на фоне терапии препаратом, тогда как у многих пациентов с

положительным результатом генотипирования по аллелю HLA-A*3101 на фоне приема препарата таких реакций не будет отмечено.

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.

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

Нарушение 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.

Гипотиреоз

Гипотиреоз является крайне редким нежелательным явлением при применении окскарбазепина. Учитывая влияние гормонов щитовидной железы на развитие детей, у данной категории пациентов, особенно в возрасте до двух лет, рекомендовано проводить определение концентрации гормонов щитовидной железы до начала терапии препаратом, а также контролировать этот показатель во время применения препарата Окскарбазепин.

Синдром отмены

Как и при применении других противосудорожных препаратов, следует избегать резкого прекращения терапии препаратом Окскарбазепин из-за риска увеличения частоты судорожных припадков.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибирование ферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит МГП являются ингибиторами цитохрома CYP2C19. Таким образом, одновременное применение препарата Окскарбазепин в высоких дозах и препаратов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP2C19 (например, фенобарбитал, фенитоин), может привести к их взаимодействию. Для некоторых пациентов может потребоваться снижение дозы

препаратов – 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 ферментов

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

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

In vitro исследования подтвердили слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП в отношении изоферментов подсистем ферментов CYP2B и CYP3A4. Индуцирующее влияние окскарбазепина и МГП на другие изоферменты CYP неизвестно.

Противоэпилептические препараты

При одновременном применении одного или нескольких противоэпилептических препаратов – мощных индукторов цитохрома P450, таких как карбамазепин, фенитоин или фенobarбитал – с окскарбазепином в каждом конкретном случае необходимо осуществлять тщательную коррекцию дозы и/или мониторинг концентрации препаратов в плазме крови. Возможные взаимодействия препарата Окскарбазепин и других противоэпилептических препаратов оценивались в ходе клинических исследований. Данные по влиянию этих взаимодействий на AUC и минимальную концентрацию (C_{min}) суммированы в таблице:

Противоэпилептический препарат (ПЭП)	Влияние препарата Окскарбазепин на ПЭП	Влияние ПЭП на МГП AUC
--------------------------------------	--	------------------------

	(C _{min})	
Карбамазепин	0–22 % уменьшение (30 % увеличение карбамазепина, 10,11 – эпоксида)	40 % уменьшение
Клобазам	Не изучалось	Не влияет
Фелбамат	Не изучалось	Не влияет
Ламотриджин	Не влияет (*)	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 препарата Окскарбазепин в дозе 1200 мг в сутки и выше. Поэтому при применении препарата Окскарбазепин в вышеуказанных дозах может потребоваться уменьшение дозы фенитоина.

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

При одновременном применении сильных индукторов цитохрома P450 и/или уридиндифосфат-глюкуронил трансферазы (т. е. рифампицина, 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 препарата при одновременном применении окскарбазепина с одним или несколькими из вышеуказанных препаратов.

У препарата Окскарбазепин 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 препарата Окскарбазепин с другими пероральными или имплантируемыми контрацептивами не проводилось. Таким образом, одновременное применение препарата Окскарбазепин и гормональных контрацептивов может приводить к снижению эффективности последних, в связи с чем пациенткам, получающим лечение препаратом Окскарбазепин, рекомендуется дополнительное применение надежных негормональных методов контрацепции.

Блокаторы кальциевых каналов

Одновременное повторное применение препарата Окскарбазепин 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 препарата Окскарбазепин 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; виллоксазин незначительно влияет на концентрацию МГП в плазме (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 препарата Окскарбазепин.

Препарат Окскарбазепин может усиливать седативный эффект этанола.

В клинических исследованиях у пациентов, получавших трициклические антидепрессанты, не было выявлено клинически значимых взаимодействий.

Одновременное применение препаратов лития и окскарбазепина может усиливать нейротоксичность.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять надежные методы контрацепции во время применения препарата Окскарбазепин (оптимально внутриматочные контрацептивные средства), поскольку при одновременном применении с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол или левоноргестрел, эффективность данных препаратов может снижаться.

Беременность

В отношении клинических данных:

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в том числе врожденных пороков. Опыт применения препарата Окскарбазепин при беременности ограничен. Имеющиеся сообщения свидетельствуют о возможной связи приема препарата во время беременности с развитием врожденных пороков развития. Наиболее частыми пороками развития у детей, матери которых получали терапию препаратом Окскарбазепин 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 первом триместре окскарбазепин в монотерапии. По сравнению с беременными, не получавшими терапию какими-либо противоэпилептическими препаратами во время беременности, относительный риск возникновения пороков развития у детей составляет 1,6 % с доверительным интервалом 95 % от 0,46 до 5,7.

Новорожденные

Имеются сообщения о том, что применение противоэпилептических препаратов во время беременности может приводить к повышенной кровоточивости у новорожденных. В качестве меры предосторожности рекомендуется применение витамина K1 в последние несколько недель беременности, а также новорожденным, матери которых получали препарат Окскарбазепин.

У новорожденных детей, чьи матери получали лечение противоэпилептическими препаратами, отмечались редкие случаи развития гипокальциемии. Эти случаи были обусловлены нарушениями кальциево-фосфорного обмена и минерализации костей.

Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер.

В отношении доклинических данных:

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 (см. раздел 5.3).

Рекомендации по применению

Если пациентка планирует беременность или беременность диагностирована во время применения препарата, а также при возникновении вопроса о применении препарата Окскарбазепин в период беременности, необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможный риск для плода, особенно в I триместре беременности. При беременности следует применять минимальные эффективные дозы препарата.

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

Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Противоэпилептические 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 препарата во время беременности необходимо учитывать, что физиологические изменения, происходящие в организме во время беременности, могут приводить к постепенному снижению уровня МГП в плазме крови. Для достижения максимального контроля симптомов заболевания у беременных пациенток необходимо регулярно оценивать клинический эффект препарата и определять концентрацию МГП в плазме крови.

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

Лактация

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

Данные о безопасности и эффективности применения препарата Окскарбазепин у детей в возрасте до 1 месяца отсутствуют.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Окскарбазепин на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на животных не выявлено воздействия окскарбазепина и МГП на фертильность у особей обоих полов, однако отмечалось нарушение эстрального цикла, снижение количества лютеиновых тел, снижение количества имплантаций и числа живых эмбрионов (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Окскарбазепин оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать механизмами. В связи с возможностью развития на фоне применения препарата окскарбазепин таких явлений, 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 в период применения препарата. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

В клинических исследованиях было показано, что НР обычно слабо или умеренно выражены, носят транзиторный характер и наблюдаются в основном в начале терапии.

Резюме нежелательных реакций

Приведенные ниже данные суммируют информацию о НР, зарегистрированных в ходе клинических исследований, а также данные по профилю безопасности препарата, полученные в ходе его применения в клинической практике. Нежелательные реакции распределены по частоте встречаемости в соответствии со следующей классификацией:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 явлениями, как сыпь и повышение температуры тела. Возможно поражение кровеносной и лимфатической систем (эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), печени (гепатит, изменение показателей функции печени), поражение 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, интерстициальное воспаление, одышка), ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения

Часто – увеличение массы тела; очень редко – гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания

Часто – гипонатриемия (чаще отмечается у пациентов в возрасте ≥ 65 лет); очень редко – клинически значимая гипонатриемия (концентрация натрия < 125 ммоль/л) – как правило, в течение первых 3 месяцев терапии препаратом, у некоторых пациентов более чем через 1 год после начала лечения препаратом Окскарбазепин (сопровождаясь развитием таких проявлений и симптомов, как судороги, энцефалопатия, угнетение сознания, спутанность сознания); нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения), гипотиреоз, рвота, тошнота, дефицит фолиевой кислоты.

Психические нарушения

Часто – ажитация (в том числе 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 лабиринта

Часто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Очень редко – атриовентрикулярная блокада, аритмии.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко – артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто – рвота (11,1 %), тошнота (14,1 %); часто – диарея, боли в животе, 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, вызванный приемом лекарственных препаратов), ангионевротический отек, мультиформная эритема, системная красная волчанка.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто – чувство усталости (12 %); часто – астения.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто – повышение активности печеночных ферментов, щелочной фосфатазы; очень редко – повышение активности амилазы, липазы.

Дети

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

Нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде на основании отдельных сообщений и случаев, описанных в литературе

Поскольку данные о нежелательных реакциях в постмаркетинговом периоде были получены на основании добровольных сообщений из популяции неизвестной численности, оценить частоту их встречаемости невозможно (частота неизвестна).

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

Нарушения метаболизма и питания: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, проявляющийся летаргией, тошнотой, головокружением, снижением осмоляльности плазмы крови, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и другими симптомами со стороны нервной системы.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: падение.

Нарушения со стороны нервной системы: нарушения речи (в том числе дизартрия), особенно в период повышения дозы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: были сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, выявлении остеопении, остеопороза и переломов у пациентов, получающих длительное лечение препаратом Окскарбазепин.

Механизм влияния окскарбазепина на метаболизм костной ткани не выяснен.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

Симптомы

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

Психические нарушения: агрессия, ажитация, спутанность сознания.

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

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления.

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: утомляемость.

Нарушения водно-электролитного баланса: гипонатриемия.

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

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 проводимости сердца, водно-электролитного баланса и функции дыхательной системы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные карбоксамида.

Код АТХ: N03AF02

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 препарата может также способствовать повышению проводимости для ионов калия и модуляции высокопороговых кальциевых каналов. Не отмечено значимого взаимодействия с нейромедиаторами или с модуляторными участками рецепторов.

Фармакодинамические эффекты

В экспериментальных исследованиях на животных 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 макаков-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 и безопасность

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 пленочной оболочкой, в дозе 600 мг здоровыми добровольцами мужского пола натошак средняя максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) МГП 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 сыворотке крови. Окскарбазепин и МГП не связываются с альфа-1-кислым гликопротеином.

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

В фармакокинетических исследованиях показано, что 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.

Биотрансформация

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 % дозы) окисляется с образованием неактивного метаболита 10,11-дигидроксипроизводного (ДГП).

Элиминация

Окскарбазепин выводится из организма в основном в виде метаболитов, преимущественно почками. Более 95 % дозы выводится почками в виде метаболитов, менее 1 % – в неизменном виде. Около 4 % дозы выводится через кишечник. Приблизительно 80 %

дозы выводятся в виде МГП, как в виде глюкуронидов (49 %), так и в виде неизмененного МГП (27 %); неактивный ДГП составляет около 3 %, конъюгаты окскарбазепина – около 13 % 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 $9,3 \pm 1,8$ часа.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

После приема окскарбазепина однократно (в дозе 300 мг) и многократно (в дозе 600 мг/сут) у пожилых добровольцев в возрасте 60–82 лет C_{max} и значения площади под кривой «концентрация – время» (АУС) для МГП были 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.

Пол

Не отмечено каких-либо различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от пола в детском, взрослом или пожилом возрасте.

Беременность

Во время беременности в организме происходит ряд физиологических изменений, которые могут приводить к постепенному снижению уровня МГП в плазме крови в этот период (см. раздел 4.6).

Дети

Клиренс МГП, скорректированный по массе тела, снижается у детей с увеличением возраста и массы тела, приближаясь к клиренсу у 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 AUC МГП у детей этой возрастной группы ожидается в 2 раза меньше таковой у взрослых при применении одинаковых доз (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. Предполагаемая AUC МГП у детей этой возрастной группы составляет 2/3 от таковой у взрослых при применении одинаковых доз (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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В стандартных токсикологических исследованиях у грызунов и кроликов при применении в дозах, токсичных для материнского организма, выявлены такие эффекты, как рост эмбриофетальной смертности и/или некоторое отставание ante- и постнатального развития потомства. В одном из восьми исследований эмбриофетальной 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.

В исследованиях на 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Готовая смесь для пленочной оболочки коричневая

Титана диоксид (E171)

Тальк

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Краситель железа оксид черный (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Готовая смесь для пленочной оболочки розовая:

Титана диоксид (E171)

Тальк

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Краситель железа оксид черный (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Макрогол (полиэтиленгликоль)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 или 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ, или ПВХ/ПЭ/ПВДХ, или ПВХ/ПВДХ, или ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3 или 5 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Биоком»

355016, Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Биоком»

355016, Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000949)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Окскарбазепин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).