

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: окскарбазепин.

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг окскарбазепина.

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг окскарбазепина.

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 600 мг окскарбазепина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с риской.

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

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с риской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с риской.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 3 лет.

- Простые, сложные парциальные эпилептические приступы, с вторичной генерализацией или без нее.
- Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Терапевтический эффект препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ обусловлен, в первую очередь, действием его метаболита, 10-моногидроксипроизводного (МГП).

Рутинное определение концентрации окскарбазепина или МГП в плазме крови не оправдано. Однако контроль концентрации МГП в плазме крови может использоваться 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 ВЕЛФАРМ с учетом концентрации МГП в плазме крови (измеряют через 2–4 часа после приема), которую следует поддерживать <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), разделенных 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 в монотерапии составляет 1200 мг/сут, у пациентов, ранее получавших, но плохо отвечавших на терапию другими противоэпилептическими препаратами – 2400 мг/сут.

В контролируемых исследованиях применение окскарбазепина 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 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/сут в течение 48 часов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Специальная коррекция режима дозирования у данной категории пациентов необходима при нарушении функции почек (клиренс креатинина (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 данных пациентов 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 окскарбазепина 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 ВЕЛФАРМ предназначен для применения у детей в возрасте от 3 лет и старше. У детей младше 3 лет окскарбазепин следует применять в форме суспензии для приема внутрь в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы.

Начальная доза

При монотерапии препаратом ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ, 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 окскарбазепина 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 противоэпилептическими препаратами-индукторами изоферментов печени у детей

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

Способ применения

Внутрь.

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

Риска на таблетках препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ с дозировкой 300 мг предназначена для деления таблетки на равные дозы.

На таблетках препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ с дозировками 150 мг и 600 мг имеются риски, предназначенные лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

При применении препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ у детей и других пациентов, которые не могут проглотить таблетки, а также в тех случаях, когда невозможно обеспечить требуемую дозу при применении препарата в форме таблеток, окскарбазепин применяют в форме суспензии для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к окскарбазепину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Повышенная чувствительность к эсикарбазепину.
- Детский возраст до 3 лет (в данной лекарственной форме).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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 без анамнестических указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на

препарат, включая полиорганные нарушения.

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

Особые указания

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

Реакции гиперчувствительности

При применении окскарбазепина в клинической практике в отдельных случаях (пострегистрационные сообщения) отмечалось развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (I тип), включая сыпь, кожный 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 ВЕЛФАРМ и начать 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 без анамнестических указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат, 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 ВЕЛФАРМ.

Гипонатриемия

У 2,7 % пациентов, получающих 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) окскарбазепина или консервативном лечении (ограничении приема жидкости). У пациентов с нарушением функции почек в анамнезе, ассоциирующимся с 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 ВЕЛФАРМ 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 окскарбазепином, 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 контролировать массу тела у всех пациентов с сердечной недостаточностью для своевременного диагностирования задержки жидкости. При задержке жидкости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности следует определить содержание натрия в сыворотке крови. В случае возникновения гипонатриемии важно ограничить количество потребляемой жидкости. Так как при применении окскарбазепина в очень редких случаях возможно нарушение сердечной проводимости, необходимо тщательное наблюдение пациентов с предшествующими нарушениями сердечной проводимости (атриовентрикулярная блокада, аритмия), получающих препарат ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ.

Гематологические изменения

По данным сообщений в пострегистрационном периоде на фоне терапии препаратом в очень редких случаях отмечалось развитие агранулоцитоза, апластической анемии и панцитопении. Учитывая незначительную частоту встречаемости данных явлений, а также наличие 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, отмечены эпизоды суицидального поведения и суицидальных мыслей. Результаты мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое увеличение риска развития суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм увеличения риска суицида у данной категории пациентов не установлен. На всех стадиях лечения необходимо тщательное наблюдение пациентов, получающих лечение препаратом. Пациенты и медицинский персонал должны быть предупреждены о риске возникновения суицидальных мыслей и эпизодов на фоне терапии препаратом ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ.

Дерматологические реакции

При применении препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ 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 окскарбазепина 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. При развитии кожных реакций на фоне применения препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ следует рассмотреть вопрос об отмене препарата и применении другого противосудорожного 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 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. 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 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 %).

Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллеля, по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в 2 раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в 2 раза выше распространенности аллелей.

При применении препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ 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, прием которых также ассоциируется с развитием тяжелых дерматологических реакций, повышает риск развития данной патологии. 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 ВЕЛФАРМ не обязательно 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 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 – 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 аллеля, по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в 2 раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в 2 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 ВЕЛФАРМ, 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 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.

Не изучена роль иных возможных факторов в развитии и распространенности указанных дерматологических осложнений, таких как доза противоэпилептического препарата, 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.

Нарушение функции печени

Имеются сообщения об очень редких случаях развития гепатита, которые в большинстве случаев благополучно разрешились. 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 определять концентрацию гормонов щитовидной железы до начала терапии препаратом, а также контролировать эти показатели во время применения препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ.

Одновременный прием пероральных контрацептивов

Пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупредить о возможном снижении эффективности пероральных контрацептивов на фоне терапии препаратом. Данной категории пациенток, получающих препарат ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, рекомендуется дополнительное применение негормональных методов контрацепции (см. раздел 4.6).

Синдром отмены

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибирование изоферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит МГП являются ингибиторами изофермента CYP2C19. Таким образом, одновременное применение окскарбазепина 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 изоферментов

In vitro и *in vivo* окскарбазепин и МГП, являясь слабыми индукторами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, снижают плазменные концентрации препаратов, метаболизирующихся данными изоферментами: дигидропиридиновых антагонистов кальция, пероральных контрацептивов и противосудорожных препаратов (например, карбамазепина). При одновременном применении с окскарбазепином 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 уридиндифосфат-глюкуронил 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 уридиндифосфат-глюкуронил трансферазы. В случае отмены препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ 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 подсистемы изоферментов CYP2B и изофермента CYP3A4. Индуцирующее влияние окскарбазепина и МГП на другие изоферменты CYP неизвестно.

Противосудорожные препараты

При одновременном применении одного или нескольких противосудорожных препаратов – мощных индукторов цитохрома P450, таких как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, с окскарбазепином в каждом конкретном случае необходимо осуществлять тщательную коррекцию дозы и/или контроль концентрации препаратов в плазме крови.

Возможные взаимодействия окскарбазепина и других противосудорожных препаратов оценивались в ходе клинических исследований. Данные по влиянию этих взаимодействий на площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и минимальную концентрацию (C_{min}) суммированы в таблице:

Противосудорожный препарат (ПЭП)	Влияние окскарбазепина на ПЭП (C_{min})	Влияние ПЭП на МГП AUC
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 максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max})

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

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

При одновременном применении сильных индукторов цитохрома Р450 и/или уридиндифосфат-глюкуронил трансферазы (т.е. рифампицина, карбамазепина, фенитоина и фенobarбитала) 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 окскарбазепина не было выявлено явлений аутоиндукции.

Гормональные контрацептивы

Доказано взаимодействие окскарбазепина с компонентами пероральных контрацептивов: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Средние значения АUC 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 препаратом ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, рекомендуется дополнительное применение надежных негормональных методов контрацепции.

Блокаторы кальциевых каналов

Одновременное повторное применение окскарбазепина и фелодипина может приводить к уменьшению значения АUC 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; виллоксазин 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.

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 ВЕЛФАРМ

(предпочтительно негормональные, например внутриматочные контрацептивные средства), поскольку при одновременном применении с гормональными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол или левоноргестрел, эффективность данных препаратов может снижаться (раздел 4.5).

Беременность

Резюме рисков

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в том числе, врожденных пороков. 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 и регистра EURAP (Европейский и международный регистр применения противоэpileптических средств при беременности), распространенность грубых пороков развития, относящихся к структурным аномалиям, требующим хирургической, медикаментозной или косметической коррекции, диагностированных в течение 12 недель после рождения, составляла 2,2 % (95 % доверительный интервал от 0,6 до 5,5 %), а при оценке через 1 год после рождения составила 3,0 % (95 % доверительный интервал от 1,4 до 5,4), соответственно, среди беременных, принимавших в первом триместре окскарбазепин в монотерапии. По сравнению с беременными, не получавшими терапию какими-либо противоэpileптическими препаратами во время беременности, относительный риск развития пороков развития у детей составляет 1,6 % с доверительным интервалом 95 % от 0,46 до 5,7.

Данные о беременных женщинах с эпилепсией, получающих окскарбазепин, и нерожденных детях, подвергавшихся воздействию окскарбазепина во время беременности, остаются неоднозначными. Однако нельзя полностью исключить риск потенциальной тератогенности и нарушений развития нервной системы.

Клинические рекомендации

Если пациентка планирует беременность или беременность диагностирована во время применения препарата, а также при возникновении вопроса о применении препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ 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 женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендуется назначать препарат ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ в качестве монотерапии. Вероятность врожденных аномалий у детей женщин, получавших комбинированную терапию, выше, чем у тех, кто получал монотерапию.

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

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

Контроль и профилактика

Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Противоэpileптические 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.

Новорожденные

Имеются сообщения о том, что применение противосудорожных препаратов во время беременности может приводить к повышенной кровоточивости у новорожденных. В качестве меры предосторожности рекомендуется применение витамина К₁ в последние несколько недель беременности, а также новорожденным, матери которых получали препарат ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ.

У новорожденных детей, чьи матери получали лечение противосудорожными препаратами, отмечались редкие случаи развития гипокальциемии. Эти случаи были обусловлены нарушениями кальциево-фосфорного обмена и минерализации костей. Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер.

Данные доклинических исследований

В стандартных токсикологических исследованиях у грызунов и кроликов при применении 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.

Лактация

Резюме рисков

Окскарбазепин и МГП проникают в грудное молоко. Ограниченные данные указывают на то, что концентрация МГП в плазме крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании, составляет до 5 % концентрации МГП в плазме крови матери. Хотя воздействие кажется низким, нельзя исключать риск для младенца. Таким образом, решение о продолжении грудного вскармливания при применении окскарбазепина следует принимать на основании преимуществ грудного вскармливания и потенциального риска нежелательных реакций у младенца. Если ребенок находится на грудном вскармливании, следует наблюдать за нежелательными реакциями, такими как сонливость и плохая прибавка в весе.

Применение у детей в возрасте до 1 месяца

Нет данных о безопасности и эффективности применения препарата ОКСКАРБАПЗЕПИН ВЕЛФАРМ у детей в возрасте до 1 месяца.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата 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 МГГ у самок, однако, отмечалось нарушение эстрального цикла, снижение количества лютеиновых тел, снижения количества имплантаций и числа живых эмбрионов.

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

В связи с возможностью развития на фоне применения окскарбазепина 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. НР представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

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 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.

Эндокринные нарушения: часто – увеличение массы тела; очень редко – гипотиреоз.

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

Психические нарушения: 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 лабиринта: 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 – рвота (11,1 %), тошнота (14,1 %); часто – диарея, боль 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, алоpecia, акне; нечасто – крапивница; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, мультиформная эритема, системная красная волчанка.

Общие нарушения и реакции 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.

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

Поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений и точное число пациентов, принимавших препарат, не определено, оценить частоту возникновения данных реакций не представляется возможным, в связи с чем для них указано «частота неизвестна».

НР классифицированы по системам органов, в пределах каждой системы органов расположены в порядке уменьшения степени тяжести.

Нарушения метаболизма и питания

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.

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 (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Были сообщения 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.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Падение.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

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

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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: артериальная гипотензия.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные карбоксиамида.

Код АТХ: N03AF02.

Механизм действия

Фармакологическая активность окскарбазепина обусловлена в первую очередь действием его метаболита – 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 повышение проводимости для ионов калия и модуляция высокопороговых кальциевых каналов. Не отмечено значимого взаимодействия с нейромедиаторами или с модуляторными участками рецепторов.

Фармакодинамические эффекты

В экспериментальных исследованиях у 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

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

Оскарбазепин может быть использован для замены других противосудорожных средств в тех случаях, когда при применении последних не достигается удовлетворительного терапевтического ответа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

После однократного приема окскарбазепина натошак в форме суспензии в дозе 600 мг у здоровых добровольцев мужского пола $C_{\max}$ МГП в плазме крови составляет 24,9 мкмоль/л, $T_{\max}$ – около 6 часов. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и суспензия для приема внутрь биоэквивалентны, поскольку среднее геометрическое отношение $C_{\max}$ и AUC МГП при применении однократной дозы окскарбазепина в форме таблеток и в форме суспензии и в равновесном состоянии были в диапазоне от 0,85 до 1,06 (90 % доверительный интервал).

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 гематоплацентарный 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.

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 неизмененном виде. Около 4 % дозы выводится через кишечник. Приблизительно 80 % дозы выводится в виде МГП, как в виде глюкуронидов (49 %), так и в виде неизмененного 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 $9,3 \pm 1,8$ часа.

Линейность

В равновесном состоянии фармакокинетические параметры МГП линейны и дозозависимы в диапазоне суточных доз 300–2400 мг.

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 АUC увеличивается в 2 раза.

Печеночная недостаточность

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 степеней не влияют на фармакокинетические параметры окскарбазепина и МГП. Фармакокинетика при нарушениях функции печени тяжелой степени не изучена.

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).

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 АUC для МГП были на 30–60 % выше по сравнению с теми же показателями у молодых добровольцев (18–32 года), что связано с возрастным уменьшением 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 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 АUC 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 АUC 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон

Гипромеллоза

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия розовая [поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 4000 (молекулярный вес 3350), тальк, кармин, краситель железа оксид желтый (E172)]

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон

Гипромеллоза

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия розовая [поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 4000 (молекулярный вес 3350), тальк, кармин, краситель железа оксид желтый (E172)]

ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон

Гипромеллоза

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия розовая [поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 4000 (молекулярный вес 3350), тальк, кармин, краситель железа оксид желтый (E172)]

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 7, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или ПВХ/ПЭ/ПВДХ или ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена низкого давления, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена низкого или высокого давления с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него, с защитной мембраной из алюминиевой фольги или без нее.

При отсутствии уплотняющего элемента в крышке полимерной свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором из полиэтилена высокого давления.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку или 1, 2, 3, 5 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 (495) 228-06-96

E-mail: inbox@velpharm-m.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: 8-800-250-02-05; +7 (495) 780-00-70

E-mail по вопросам безопасности и эффективности ЛП: safety@velpharm-m.ru

E-mail по вопросам качества готовой продукции: quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ОКСКАРБАЗЕПИН ВЕЛФАРМ 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.