



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ОКСАПИН®

Торговое название препарата: ОКСАПИН®

Действующее вещество (МНН): окскарбазепин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: окскарбазепин 300 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон, повидон К-30, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, Opadry желтый 04F82783, изопропиловый спирт.

Описание: желтого цвета, капсуловидной формы, таблетки, покрытые пленочной оболочкой с линией разлома с двух сторон.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство

Код АТХ: N03A F02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакологическая активность окскарбазепина обусловлена, в первую очередь, действием его метаболита - моногидроксипроизводного (МГП) (см. раздел «Фармакокинетика»). 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 оказывает содействие повышение проводимости ионов калия и модуляция потенциалзависимых кальциевых каналов. Не было отмечено значительного взаимодействия с нейромедиаторами мозга или связывания с рецепторами.

Оскарбазепин и его активный метаболит (МГП) выступают потенциальным и эффективным противоэпилептическим средством у животных. Они защищали грызунов от генерализованных тонико-клонических и в меньшей степени от клонических приступов и останавливали или уменьшали частоту хронических рецидивирующих парциальных припадков у макак-резус с алюминиевыми имплантатами. При терапии окскарбазепином или МГП у мышей и крыс тонико-клонических приступов в течение 5 дней или 4 недель соответственно устойчивость (т. е. ослабление противосудорожной активности) не наблюдалась.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь окскарбазепин полностью абсорбируется и в значительной степени метаболизируется с образованием фармакологически активного метаболита МГП.

После однократного приема натощак препарата Оксапин® здоровыми добровольцами мужского пола в дозе 600 мг, среднее значение C_{max} МГП составляет 34 мкмоль/л, при соответствующей медиане T_{max} – 4,5 часа.

Анализ массового баланса у мужчин показал, что только 2% общей радиоактивности в плазме было связано с неизменённым окскарбазепином, примерно 70% - с МГП, а оставшаяся часть приходится на второстепенные вторичные метаболиты, которые быстро выводятся из организма.

Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания окскарбазепина. Поэтому Оксапин® можно принимать независимо от приёма пищи.

Распределение

Кажущийся объём распределения МГП составляет 49 л.

Приблизительно 40% МГП связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. В терапевтическом диапазоне степень связывания не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови.

Окскарбазепин и МГП не связываются с α_1 -кислым гликопротеином.

Окскарбазепин и МГП проникают через плаценту. В одном случае концентрация МГП была одинакова в плазме крови новорожденного и матери.

Метаболизм

Окскарбазепин быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени в метаболит МГП, который в первую очередь отвечает за фармакологический эффект препарата Оксапин®. В дальнейшем МГП метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Небольшие количества (4% от дозировки) окисляются до фармакологически неактивного метаболита (10,11-дигидроксипроизводное — ДГП).

Выведение

Окскарбазепин выделяется из организма главным образом в виде метаболитов, как правило, почками. Более 95% дозы выводится с мочой, причем менее 1% — в неизменном виде. Выведение с калом составляет менее 4% принятой дозы. Приблизительно 80% дозы выводится с мочой в виде глюкуронидов МГП (49%) или неизмененного МГП (27%), тогда как количество неактивного ДГП составляет около 3%, а конъюгаты окскарбазепина — 13% дозировки.

Окскарбазепин быстро выводится из плазмы крови с кажущимся периодом полувыведения 1,3–2,3 ч, тогда как кажущийся период полувыведения МГП из плазмы составляет в среднем $9,3 \pm 1,8$ ч.

Пропорциональность дозирования

Равновесные плазменные концентрации МГП у пациентов при приеме препарата Оксапин® 2 раза в сутки достигаются в течение 2–3 дней. В равновесном состоянии фармакокинетика МГП считается линейной и демонстрирует пропорциональность в диапазоне доз 300–2400 мг/сут.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика и метаболизм окскарбазепина и МГП после однократного перорального приема дозы 900 мг оценивались у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением функции печени. Нарушение функции печени легкой и средней степени не влияет на фармакокинетику окскарбазепина и МГП. Применение препарата Оксапин® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Существует линейная зависимость между клиренсом креатинина и почечным клиренсом МГП. При однократном приеме 300 мг препарата Оксапин® у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) период полувыведения МГП увеличивается на 60–90% (16–19 ч), а AUC — в 2 раза по сравнению со взрослыми пациентами с нормальной функцией почек (10 ч).

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика препарата Оксапин® оценивалась у детей, принимавших Оксапин® в диапазоне доз 10–60 мг/кг/сут. Установлено, что клиренс МГП с поправкой на массу тела снижается, поскольку возраст и масса увеличиваются, приближаясь к показателям взрослых пациентов. Клиренс при средней массе тела в возрасте 4–12 лет примерно на 40% выше клиренса у взрослых пациентов. Таким образом, ожидается, что экспозиция МГП у таких детей, будет составлять примерно $\frac{2}{3}$ показателя такой же экспозиции у взрослых, при приёме аналогичных доз, скорректированных на массу тела. С увеличением массы тела, как

у пациентов в возрасте старше 13 лет, ожидается, что и клиренс МГП увеличится с поправкой на массу тела и достигнет показателя взрослых пациентов.

Беременность

Данные, полученные у ограниченного количества женщин, указывают на постепенное снижение плазменных уровней МГП во время беременности.

Пациенты пожилого возраста

После приема однократных (300 мг) и многократных (600 мг/сут) доз препарата Оксапин® у добровольцев пожилого возраста (60–82 лет) максимальные плазменные концентрации и значения AUC для МГП были на 30–60% выше, чем у добровольцев молодого возраста (18–32 лет). Сравнение значений клиренса креатинина у молодых и пожилых добровольцев показывает, что различие связано с возрастным снижением клиренса креатинина. Нет необходимости в особых рекомендациях по дозировке, поскольку терапевтические дозировки подбирают индивидуально.

Пол

Не отмечено никаких фармакокинетических различий в зависимости от пола у детей, взрослых или лиц пожилого возраста.

Показания к применению

Оксапин® применяется для лечения парциальных припадков со вторично генерализованными тонико-клоническими приступами или без них.

Оксапин® применяется в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет.

Способ применения и дозы

Дозировка

В составе комбинированной и монотерапии применение препарата Оксапин® начинают с клинически эффективной дозы, разделенной на 2 приема. Дозу возможно повысить в зависимости от клинического ответа пациента. При замене других противоэпилептических лекарственных средств на Оксапин® необходимо постепенно снижать дозу сопутствующего противоэпилептического лекарственного средства в начале приема препарата Оксапин®. Поскольку общая нагрузка на пациента противоэпилептическими лекарственными средствами увеличивается, может потребоваться снижение дозировки сопутствующих противоэпилептических препаратов и/или более медленное увеличение дозы препарата Оксапин® (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Лекарственный мониторинг

Терапевтический эффект окскарбазепина обусловлен в основном действием его активного 10-моногидроксипроизводного (МГП) (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Регулярный мониторинг уровня плазменных концентраций окскарбазепина или МГП не требуется, за исключением случаев, когда ожидаются изменения показателя клиренса МГП. В таких случаях, дозу препарата Оксапин® можно скорректировать (в зависимости от уровней в плазме, измеренных через 2–4 часа после приема дозы), чтобы поддерживать пиковые уровни МГП в плазме <35 мг/л.

Взрослые

Монотерапия

Рекомендуемая начальная доза

Применение препарата Оксапин® следует начинать с дозы 600 мг/сут (8–10 мг/кг/сут), разделенной на 2 приема.

Поддерживающая доза

При наличии клинических показаний дозу можно повышать с недельными интервалами не более чем на 600 мг/сут от начальной дозировки до достижения желаемого клинического ответа.

Терапевтический эффект наблюдается в диапазоне доз 600–2400 мг/сут.

Данные у пациентов, не получавших другие противоэпилептические лекарственные средства, на момент монотерапии окскарбазепином, показали, что эффективной считается доза 1200 мг/сут. Однако было установлено, что дозировка 2400 мг/сут является эффективной у более резистентных к лечению пациентов, которых перевели на монотерапию препаратом Оксапин® после других противоэпилептических лекарственных средств.

Максимальная рекомендуемая доза

В контролируемых условиях стационара повышение дозировки до 2400 мг/сут достигается в течение 48 ч.

Комбинированная терапия

Рекомендуемая начальная доза

Применение препарата Оксапин® следует начинать с дозы 600 мг/сут (8–10 мг/кг/сут), разделенной на 2 приема.

Поддерживающая доза

При наличии клинических показаний дозу можно повышать с недельными интервалами не более чем на 600 мг/сут от начальной дозировки до достижения желаемого клинического ответа.

Терапевтический эффект наблюдаются в диапазоне доз 600–2400 мг/сут.

Максимальная рекомендуемая доза

Контролируемое исследование применения в составе комбинированной терапии показало, что эффективными являются суточные дозы 600–2400 мг, хотя большинство пациентов не может переносить дозу 2400 мг/сут без уменьшения дозировки сопутствующих противоэпилептических препаратов, главным образом из-за нежелательных явлений со стороны ЦНС. Применение суточных доз, превышающих 2400 мг, в клинических исследованиях системно не изучалось.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

У пожилых пациентов нет необходимости в специальных рекомендациях по дозировке, поскольку терапевтические дозы подбираются индивидуально. Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендуется коррекция дозировки (см. информацию о дозировке при почечной недостаточности ниже). Пациентам с риском развития гипонатриемии требуется тщательный контроль уровня натрия в крови (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с легкой и средней степенью печеночной недостаточности коррекции дозировки не требуется. Применение препарата Оксапин® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому следует проявлять осторожность при выборе дозировки у пациентов с выраженными нарушениями (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) лечение препаратом Оксапин® следует начинать с половины обычной начальной дозировки (300 мг/сут), которую повышают минимально с недельными интервалами до достижения желаемого клинического ответа (см. раздел «Фармакокинетика»).

При повышении дозировки у пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться более тщательное наблюдение.

Дети

Рекомендуемая начальная доза

В составе комбинированной и монотерапии применение препарата Оксапин® следует начинать с дозы 8–10 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема.

Поддерживающая доза

В исследованиях применения в составе комбинированной терапии было показано, что поддерживающая доза 30–46 мг/кг/день, достигнутая в течение двух недель, является

эффективной и хорошо переносится детьми. Терапевтические эффекты наблюдаются при средней поддерживающей дозе приблизительно 30 мг/кг/сут.

Максимальная рекомендуемая доза

При наличии клинических показаний доза может увеличиваться с недельными интервалами не более чем на 10 мг/кг/сут от начальной до максимальной дозировки 46 мг/кг/сут до достижения желаемого клинического ответа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Оксапин® рекомендуется детям в возрасте 6 лет и старше. Безопасность и эффективность были оценены в контролируемых клинических испытаниях с участием 230 детей младше 6 лет (до 1 месяца). Оксапин® не рекомендуется детям младше 6 лет, т. к. безопасность и эффективность не были продемонстрированы в достаточной мере.

Все вышеперечисленные рекомендации по дозировке (для взрослых, пациентов пожилого возраста и детей) основываются на дозах, изученных в ходе клинических исследований для всех возрастных групп. Но можно рассматривать вопрос о начале лечения с более низких доз, когда это необходимо.

Способ применения

Таблетки имеют насечку и могут быть разделены на две половины для облегчения проглатывания. Однако, таблетка не делится на две равные дозы. У детей, которые не могут глотать таблетки, или в том случае, когда невозможно применить назначенную дозу в форме таблеток, следует использовать Оксапин® суспензию пероральную.

Оксапин® можно принимать независимо от приёма пищи.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными реакциями являются сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота и усталость, о которых сообщалось более чем у 10% пациентов.

Профиль безопасности, систематизированный по классам систем органов, основывается на нежелательных явлениях, связанных с приёмом препарата Оксапин® во время клинических исследований.

Учитывались также клинически значимые сообщения о нежелательных эффектах, полученные в рамках NPP программ и постмаркетингового опыта.

Побочные реакции (таблица 1) представлены по классам систем органов согласно терминам MedDRA.

В каждом классе системы органов побочные реакции ранжируются по частоте, причем наиболее частые на первом месте. В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Кроме того, соответствующая категория частоты по соглашению (CIOMS III) также представлена для каждой побочной реакции следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно.

Таблица 1
Побочные реакции

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	лейкопения
Очень редко	тромбоцитопения
Редко	угнетение функции костного мозга, апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, нейтропения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Очень редко	гиперчувствительность [#]
Редко	анафилактические реакции
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	

Часто	увеличение массы тела
Неизвестно	гипотиреоз
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	гипонатриемия †
Неизвестно	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) с признаками и симптомами летаргии, тошноты, головокружения, увеличения осмолярности плазмы, рвоты, головной боли, спутанности сознания или другими неврологическими признаками и симптомами
Психические расстройства	
Часто	ажитация (в частности нервозность), аффективная лабильность, спутанность сознания, депрессия, апатия
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	сонливость, головная боль, головокружение.
Часто	атаксия, тремор, нистагм, нарушение внимания, амнезия
Неизвестно	нарушение речи (включая дизартрию); чаще при титрации дозы препарата Оксапин®
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень часто	диплопия
Часто	размытость зрения, нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто	вертиго
Нарушения со стороны сердца	
Очень редко	атриовентрикулярная блокада, аритмия
Нарушения со стороны сосудов	
Неизвестно	гипертензия
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	рвота, тошнота
Часто	диарея, боль в животе, запор
Очень редко	панкреатит и/или повышение уровня липазы и/или амилазы
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Очень редко	гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Часто	сыпь, алопеция, акне
Нечасто	крапивница
Очень редко	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, мультиформная эритема (см. раздел «Особые указания»)
Редко	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Очень редко	системная красная волчанка

Неизвестно	Поступали сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, нарушении остеогенеза, остеопорозе, переломах у пациентов, получавших длительную терапию препаратом Оксапин®. Каким образом Оксапин® влияет на метаболизм костей не ясно.
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	утомляемость
Часто	астения
Лабораторные и инструментальные данные	
Нечасто	повышение уровня печеночных ферментов, повышение щелочной фосфатазы в крови
Редко	снижение Т4 (клиническая значимость неясна)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Нечасто	падение

Описание выделенных побочных реакций

Гиперчувствительность (в том числе множественная гиперчувствительность) характеризуется сыпью, лихорадкой. Могут быть задействованы другие органы и системы, как например кровь и лимфатическая система (эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), печень (гепатит, функциональная проба печени, не соответствующая норме), мышцы и суставы (отек сустава, миалгия, артралгия), нервная система (печёночная энцефалопатия), почки (почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, протеинурия), легкие (отёк легких, астма, бронхоспазм, интерстициальное заболевание легких, одышка), ангионевротический отёк.

† Уровни натрия в сыворотке ниже 125 ммоль/л наблюдались у 2,7% пациентов, получавших Оксапин®, с категорией частоты «Часто» (см. раздел «Особые указания»). В большинстве случаев гипонатриемия протекает бессимптомно и не требует корректировки лечения, в категории «Очень редко» гипонатриемия связана с такими признаками и симптомами, как судороги, энцефалопатия, снижение уровня сознания, спутанность сознания (дополнительно, побочные действия также указаны в разделе «Нарушения со стороны нервной системы»), нарушения зрения (например, размытость зрения), гипотиреоз, рвота и тошнота. Низкий уровень натрия в сыворотке крови обычно наблюдался в течение первых 3 месяцев лечения препаратом Оксапин®, хотя наблюдались пациенты, у которых уровень натрия в сыворотке крови в начале составлял <125 ммоль/л, что превышает значения через 1 год после начала терапии (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты детского возраста

В целом профиль безопасности у детей был аналогичен профилю безопасности взрослого населения (см. раздел «Фармакодинамика»).

Извещения о предполагаемых побочных реакциях

После регистрации лекарственного препарата и выхода его на рынок очень важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это позволяет непрерывно контролировать соотношение польза/риск лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях посредством контактов, указанных в разделе «Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан».

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу, окскарбазепину или вспомогательным веществам препарата.

Лекарственные взаимодействия

Индукция ферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит (моногидроксипроизводное МГП) являются слабыми *in vitro* и *in vivo* индукторами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 цитохрома P₄₅₀, ответственных за метаболизм очень большого количества препаратов, в особенности иммунодепрессантов (в частности циклоспорина, такролимуса), пероральных контрацептивов и некоторых других противоэпилептических препаратов (в частности карбамазепина), что приводит к снижению плазменных концентраций этих препаратов (в таблице представлены результаты относительно других противоэпилептических лекарственных средств).

Окскарбазепин и МГП *in vitro* являются слабыми индукторами УДФ-глюкуронилтрансфераз (действие на особые ферменты в этом классе неизвестно). Поэтому окскарбазепин и МГП *in vivo* могут незначительно индуцировать метаболизм лекарственных средств, которые выводятся главным образом с помощью конъюгации через УДФ-глюкуронилтрансферазу. В начале лечения препаратом Оксапин® или при изменении дозировки для достижения нового уровня индукции может потребоваться 2–3 недели.

В случае отмены лечения препаратом Оксапин® может оказаться необходимым уменьшение дозировки сопутствующих препаратов, решение о котором следует принимать на основании клинического мониторинга и/или наблюдении за уровнем лекарственного препарата в плазме. Индукция, вероятно, постепенно снижается через 2–3 недели после отмены терапии.

Гормональные контрацептивы

Показано, что Оксапин® влияет на два компонента пероральных контрацептивов: этинилэстрадиол и левоноргестрел. Средние значения AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела снижались на 48–52 и 32–52% соответственно. Поэтому одновременный прием Оксапин® с гормональными контрацептивами может привести к их неэффективности. Нужно использовать другой надежный метод контрацепции.

Ингибирование ферментов

Окскарбазепин и МГП подавляют CYP2C19. Поэтому при совместном применении препарата Оксапин® в высоких дозах с лекарственными средствами, которые как правило метаболизируются с помощью CYP2C19 (фенитоин), может возникнуть взаимодействие. Плазменные уровни фенитоина повышались на 40% при приеме доз препарата Оксапин®, превышающих 1200 мг/сут (в таблице представлены результаты относительно других противосудорожных препаратов). В таком случае может потребоваться уменьшение дозы совместно применяемого фенитоина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Противоэпилептические лекарственные средства

Потенциальные взаимодействия между препаратом Оксапин® и иными противоэпилептическими лекарственными средствами оценивались в клинических исследованиях. Информация о влиянии этих взаимодействий на средние значения AUC и C_{min} изложена в таблице 2.

Таблица 2

Информация о взаимодействии противоэпилептических препаратов с препаратом Оксапин®

Противоэпилептическое лекарственное средство	Действие препарата Оксапин® на противоэпилептическое лекарственное средство	Действие противоэпилептического лекарственного средства на МГП
Сочетанный прием	Концентрация	Концентрация
Карбамазепин	Снижение на 0–22% (повышение уровня карбамазепина-эпоксида на 30%)	Снижение на 40%
Клобазам	Не изучали	Не влиял

Фелбамат	Не изучали	Не влиял
Ламотриджин	Не влиял	Не влиял
Фенобарбитал	Повышение на 14–15%	Снижение на 30–31%
Фенитоин	Повышение на 0–40%	Снижение на 29–35%
Вальпроевая кислота	Не влиял	Снижение на 0–18%

Было показано, что у взрослых активные индукторы цитохрома P₄₅₀ и/или УДФ-глюкуронилтрансферазы (рифампицин, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) понижают уровни МГП в плазме/сыворотке крови (на 29–49%). У детей в возрасте 4–12 лет клиренс МГП повышался приблизительно на 35% при приеме 1 из 3 противоэпилептических препаратов, которые индуцируют синтез ферментов по сравнению с монотерапией. Комбинированная терапия препаратом Оксапин® и ламотриджином приводила к повышению риска развития нежелательных явлений (тошноты, сонливости, головокружения и головной боли). При одновременном приеме с препаратом Оксапин® 1 или нескольких противоэпилептических препаратов необходимо рассмотреть в индивидуальном порядке способность тщательной коррекции дозировки и/или контроля уровня в плазме крови. Это особенно касается пациентов детского возраста, которые одновременно получали ламотриджин.

При приеме препарата Оксапин® самоиндукция ферментов не наблюдалась.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Циметидин, эритромицин, виллоксазин, варфарин и декстропропексифен не влияли на фармакокинетику МГП.

Взаимодействие между окскарбазепином и ингибиторами MAO теоретически вероятно, учитывая структурную связь окскарбазепина с трициклическими антидепрессантами.

У пациентов, получавших лечение трициклическими антидепрессантами и участвовавших в клинических исследованиях, клинически значимых взаимодействий не отмечено.

Комбинированная терапия препаратами лития и окскарбазепином может повышать нейротоксичность.

Особые указания

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности I типа (немедленные реакции) включали сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек, и сообщения об анафилаксии поступали в течение пострегистрационного периода. Случаи анафилаксии и ангионевротического отека с вовлечением гортани, голосовой щели, губ и век, зарегистрированы у пациентов после приема первой или последующих доз окскарбазепина. Если у больного развиваются такие реакции после приема препарата Оксапин®, препарат следует отменить и начать альтернативное лечение.

Пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности к карбамазепину, следует информировать о том, что примерно у 25–30% больных вероятно возникновение подобной реакции (в частности, кожные реакции) при приеме препарата Оксапин® (см. раздел «Побочные действия»).

Реакции гиперчувствительности, включая реакции мультиорганной гиперчувствительности, могут также развиваться и у пациентов без повышенной чувствительности к карбамазепину в анамнезе. Такие реакции могут оказывать влияние на кожу, печень, кровеносную и лимфатическую систему и другие органы либо по отдельности, либо вместе в виде системной реакции. При появлении признаков и симптомов, указывающих на реакции гиперчувствительности, прием препарата Оксапин® следует немедленно отменить.

Кожные реакции

О серьезных кожных реакциях, в том числе о синдроме Стивенса-Джонсона, токсическом эпидермальном некролизе (синдром Лайелла) и полиморфной эритеме, связанных с

применением препарата Оксапин[®], сообщалось очень редко. Пациентам с серьезными кожными реакциями может потребоваться госпитализация, поскольку эти заболевания могут угрожать жизни и в редких случаях быть летальными. Случаи, связанные с применением препарата Оксапин[®], имели место как у детей, так и у взрослых. Медиана времени до появления реакции составляла 19 дней. Сообщалось о нескольких отдельных случаях рецидива серьезной кожной реакции при повторном назначении препарата Оксапин[®]. Пациентов, у которых развивается реакция со стороны кожи на лечение препаратом Оксапин[®], требуется немедленно обследовать, а препарат срочно отменить, кроме случаев, когда очевидно отсутствие связи между сыпью и приемом лекарственного средства. В случае отмены лечения следует уделить внимание замене препарата Оксапин[®] другой противозепилептической лекарственной терапией во избежание появления приступов в результате отмены лекарства. Оксапин[®] не следует назначать повторно тем пациентам, у которых терапия была отменена из-за реакций гиперчувствительности (см. раздел «Противопоказания»).

*Аллель HLA-B*1502 у китайской, тайской и азиатской популяций*

При применении карбамазепина у больных китайского (хань) и тайского происхождения, где отмечается распространение аллеля HLA-B*1502, было выявлено повышение частоты развития тяжелых дерматологических реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД)/токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Химическая структура карбамазепина сходна со структурой окскарбазепина, поэтому существует вероятность, что у лиц положительных по аллелю HLA-B*1502 может также развиваться ССД/ТЭН при приеме окскарбазепина. Имеются данные, которые служат основанием предполагать о существовании такой связи с окскарбазепином. Носители аллеля HLA-B*1502 составляют 10% лиц китайской (хань) и тайской популяций. Поэтому данные лица должны пройти скрининг на присутствие данного аллеля до начала терапии карбамазепином или активным веществом сходной химической структуры. Если было обнаружено, что пациент является носителем аллеля HLA-B*1502, назначать окскарбазепин следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск.

Т. к. данный аллель преимущественно распространен в других азиатских популяциях (более 15% в Филиппинах, Малайзии), стоит рассмотреть необходимость проводить генотипирование по данному аллелю.

Распространенность данного аллеля незначительна у лиц европеоидной, негроидной рас, а также американцев, японцев и корейцев (<1%). Частота встречаемости аллеля зависит от процентного соотношения хромосом в популяции, которые являются носителем данного аллеля. Т. к. каждая хромосома имеет две копии, даже одна копия аллеля HLA-B*1502 может оказаться достаточной, чтобы повысить риск проявления ССД/ТЭН, и доля пациентов с риском практически в 2 раза выше частоты встречаемости аллеля.

*Аллель HLA-A*3101 у европейских и японской популяций*

Имеются некоторые данные, которые предполагают связь аллеля HLA-A*3101 с повышенным риском дерматологических реакций, включая ССД, ТЭН, лекарственную сыпь с эозинофилией (синдром DRESS) или менее тяжелый острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и макулопапулезная сыпь у лиц европейского и японского происхождения, вызванных карбамазепином.

Частота встречаемости аллеля HLA-A*3101 различается в каждой этнической популяции. Данный аллель преобладает в европейских (2–5%) и японской (10%) популяциях. Его присутствие может увеличить риск развития дерматологических реакций (в основном тяжелых форм), вызванных карбамазепином, от 5% у населения в целом до 26% у представителей европейского происхождения, в то время как его отсутствие может сократить риск от 5% до 3,8%.

*Аллель HLA-A*3101 у других популяций*

Частота распространенности данного аллеля меньше 5% у большинства лиц австралийских, азиатских, африканских, североамериканских популяций с некоторыми исключениями

(5–12%). Частота выше 15% сообщалась у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина, Бразилия), Северной Америки (Навахо, Сиукс в США и Соноро, Сери в Мексике) и Южной Индии (Тамил Наду) и 10–15% у других этнических групп тех же регионов.

Частота встречаемости аллеля зависит от процентного соотношения хромосом в популяции, которая является носителем данного аллеля. Т. к. каждая хромосома имеет две копии, даже одна копия аллеля HLA-A*3101 может оказаться достаточной, чтобы повысить риск проявления ССД, и доля пациентов с риском практически в 2 раза выше частоты встречаемости аллеля.

Не имеется достаточно данных, которые указывали бы на необходимость проведения скрининга на присутствие аллеля HLA-A*3101 до начала терапии карбамазепином или активным веществом сходной химической структуры.

Если было обнаружено, что пациенты европейского или японского происхождения являются носителями аллеля HLA-A*3101, назначать окскарбазепин следует только в том случае, если польза от терапии превышает возможный риск.

Недостатки генотипирования

Результаты генотипирования не могут заменить надлежащую клиническую настороженность и ведение пациентов. У многих из азиатских пациентов положительных по аллелю HLA-B*1502 и получающих терапию препаратом Оксапин® не будет проявляться ССД / ТЭН, а у пациентов другой этнической группы негативных по аллелю HLA-B*1502 будет развиваться ССД/ТЭН. То же касается HLA-A*3101 и риска развития ССД, ТЭН, DRESS, ОГЭП или макулопапулезной сыпи. Развитие этих тяжелых дерматологических реакций и связанная с ними заболеваемость в виду других возможных факторов, таких как доза противосудорожных препаратов, соблюдение режима, сопутствующие лекарственные препараты, сопутствующие заболевания и уровень дерматологического мониторинга, не изучались.

Информация для работников здравоохранения

Если проводится тест на присутствие аллеля HLA-B*1502, рекомендуется провести генотипирование HLA-B*1502 с высокой точностью. Результат положительный, если выявлен 1 или 2 аллеля HLA-B*1502, результат отрицательный если ни один аллель HLA-B*1502 не был обнаружен. Таким же образом проводится тест на присутствие аллеля HLA-A*3101, рекомендуется провести генотипирование HLA-A*3101 с высокой точностью. Результат положительный если выявлен 1 или 2 аллеля HLA-A*3101, результат отрицательный, если ни один аллель HLA-A*3101 не был обнаружен.

Риск обострения приступов

Сообщалось о риске обострения судорог при приеме препарата Оксапин®. Риск обострения приступов наблюдался преимущественно у детей, но может встречаться и у взрослых. В случае обострения приступа необходимо прекратить приём препарата Оксапин®.

Гипонатриемия

У 2,7% пациентов, получавших Оксапин®, наблюдалось снижение уровня натрия в плазме крови ниже 125 ммоль/л, которое было зачастую бессимптомным и не требовало коррекции лечения. Опыт клинических исследований говорит о том, что уровни плазменного натрия нормализуются после снижения дозировки препарата Оксапин®, отмены лекарства или консервативного лечения пациента (в частности ограничение потребления жидкости). У пациентов с предшествующими заболеваниями почек, связанными с низким уровнем натрия, или у пациентов, которые одновременно получали препараты, снижающие уровень натрия (в частности диуретики, десмопрессин), а также НПВП (в частности индометацин), до начала терапии препаратом Оксапин® необходимо измерить плазменные уровни натрия. Позже его уровни в плазме крови нужно контролировать каждые 2 недели и затем 1 раз в месяц в течение первых 3 месяцев терапии или в зависимости от клинической необходимости. Эти факторы риска особенно могут касаться пациентов пожилого возраста. Относительно пациентов, получающих Оксапин®, в начале приема лекарственных средств,

снижающих уровень натрия, нужно придерживаться такого же подхода к оценке уровня натрия. Если клинические симптомы, указывающие на развитие гипонатриемии, наблюдаются на фоне терапии препаратом Оксапин[®], целесообразно рассмотреть возможность измерения уровня натрия в плазме крови (см. раздел «Побочные действия»). У других пациентов оценку плазменного натрия можно проводить как часть стандартных лабораторных исследований.

Всех пациентов с сердечной недостаточностью и вторичной сердечной недостаточностью нужно регулярно взвешивать для определения наличия задержки жидкости. В случае задержки жидкости или ухудшения функции сердца следует проконтролировать плазменный уровень натрия. Если наблюдается гипонатриемия, то ограничение количества воды считается важной мерой противодействия. Поскольку в очень нечастых случаях окскарбазепин может приводить к нарушению сердечной проводимости, рекомендуется очень внимательно наблюдать за пациентами с предыдущим нарушением проводимости (в частности, с AV-блокадой, аритмией).

Гипотиреоз

Гипотиреоз является побочной реакцией (см. раздел «Побочные действия» в категории частоты «Нечасто») при применении окскарбазепина. Учитывая влияние гормонов щитовидной железы на развитие детей после рождения, у данной категории пациентов рекомендовано проводить мониторинг функции щитовидной железы во время лечения препаратом Оксапин[®].

Функция печени

Сообщалось о редких случаях гепатита, который в большинстве случаев регрессировал с благоприятным прогнозом. При подозрении на заболевание печени следует оценить функцию печени и рассмотреть возможность отмены препарата Оксапин[®]. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Функция почек

Пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует проявлять осторожность во время приёма препарата Оксапин[®], особенно в отношении начальной дозы и титрации. Может потребоваться мониторинг плазменных концентраций МГП (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Гематологические реакции

В пострегистрационный период в редких случаях сообщалось об агранулоцитозе, апластической анемии и панцитопении, наблюдавшихся у пациентов, получавших лечение препаратом Оксапин[®] (см. раздел «Побочные действия»). При развитии любого признака выраженного угнетения функции костного мозга стоит рассмотреть возможность отмены лекарства.

Суицидальное поведение

Сообщалось о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших лечение противоэпилептическими лекарственными средствами по нескольким показаниям. Возможен незначительно высокий риск возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, а имеющиеся данные не исключают возможность повышения риска при приеме окскарбазепина.

Поэтому пациентам рекомендуется наблюдать на предмет наличия признаков суицидальных мыслей и поведения и рассмотреть возможность назначения соответствующего лечения. Больным (и лицам, которые о них заботятся) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения.

Гормональные контрацептивы

Пациенток репродуктивного возраста необходимо предупредить, что сопутствующий прием препарата Оксапин[®] с гормональными контрацептивами может привести к

неэффективности такого вида контрацепции. При применении препарата Оксапин® рекомендованы другие методы профилактики беременности.

Алкоголь

Приём алкоголя на фоне терапии препаратом Оксапин®, может вызвать кумулятивный седативный эффект.

Отмена терапии

Как и при использовании всех противоэпилептических лекарственных средств, Оксапин® рекомендуется отменять постепенно для минимизации потенциального увеличения частоты приступов.

Мониторинг плазменного уровня

Хотя взаимосвязь между дозировкой и плазменными уровнями окскарбазепина и клинической эффективностью или переносимостью довольно незначительная, мониторинг плазменных уровней может быть полезным в следующих ситуациях, когда нужно исключить нарушение режима терапии или в ситуациях, когда ожидается изменение в показателе клиренса МГП, как например при:

- изменении функции печени (см. *Нарушение функции почек* в разделе «Способ применения и дозы»)
- беременности (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Применение при беременности и в период лактации»)
- сочетанном применении с препаратами, индуцирующими печеночные ферменты (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)

Применение при беременности и в период лактации

Женщины фертильного возраста и меры контрацепции

Оксапин® может привести к неэффективности терапевтического действия пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол (ЭЭ) и левоноргестрел (ЛНГ) (см. разделы «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»). Женщинам фертильного возраста следует рекомендовать использовать высокоэффективные противозачаточные средства (предпочтительно негормональные, например, внутриматочные имплантаты) во время лечения препаратом Оксапин®.

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и противоэпилептической терапией

У пациентов, получавших лечение, было отмечено увеличение врожденных пороков развития при политерапии, особенно политерапии, включающей вальпроат. Более того, нельзя прерывать эффективную противоэпилептическую терапию, поскольку обострение болезни является очень вредным как для матери, так и для плода.

Риск, связанный с окскарбазепином

Количество клинических данных о приеме препарата в период беременности остается небольшим (300–1000 исходов беременности). Однако количество данных, указывающих на врожденные пороки развития, связанные с окскарбазепином, ограничены. При применении препарата Оксапин® не отмечалось увеличение общего числа врожденных пороков в сравнении с показателем среди общей популяции (2–3%). Несмотря на эти данные нельзя полностью исключить тератогенный потенциал окскарбазепина.

Учитывая вышеизложенное необходимо иметь в виду:

- если женщина, которая получает Оксапин®, забеременела или планирует беременность, следует внимательно оценить применение этого препарата. Следует назначать минимальные эффективные дозы и по возможности отдавать предпочтение монотерапии, по крайней мере, в течение первых трех месяцев беременности;
- в течение беременности нельзя прерывать эффективное противоэпилептическое лечение окскарбазепином, поскольку обострение болезни является очень вредным как для матери, так и для плода.

Мониторинг и профилактика

Некоторые противосудорожные лекарственные средства могут вызвать дефицит фолиевой кислоты, что, возможно, будет влиять на развитие аномалий плода. Рекомендован прием добавок с фолиевой кислотой до и во время беременности. Поскольку эффективность приема таких добавок не доказана, можно предложить специальное антенатальное диагностирование даже тем женщинам, которые дополнительно получают фолиевую кислоту.

Данные, полученные у ограниченного количества женщин, указывают на то, что плазменные уровни активного метаболита окскарбазепина, 10-моногидроксипроизводного (МГП), в течение беременности могут постепенно снижаться. Рекомендован тщательный мониторинг клинического ответа у женщин, получающих терапию препаратом Оксапин[®], в течение беременности для обеспечения адекватного контроля приступов. Следует рассматривать необходимость определения изменений концентраций МГП в плазме крови. Если в течение беременности дозы повышались, также необходимо рассмотреть возможность мониторинга плазменных уровней МГП в послеродовой период.

Новорожденные

Сообщалось о нарушении свертываемости крови у новорожденных, вызванных противосудорожными средствами. В качестве меры предосторожности следует назначить витамин К₁ в течение последних нескольких недель беременности, а также новорожденному.

Лактация

Окскарбазепин и его активный метаболит (МГП) проникают в грудное молоко. Для обоих соединений соотношение концентрации в грудном молоке и концентрации в плазме крови составляло 0,5. Влияние окскарбазепина на младенца через грудное молоко неизвестно. Поэтому в случае необходимости лечения следует прекратить кормление грудью.

Фертильность

Нет данных о влиянии на репродуктивную функцию человека.

Окскарбазепин не влиял на репродуктивную функцию крыс. Влияние на репродуктивную функцию наблюдалось у женских особей крыс в дозах сопоставимых с человеческими.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Оксапин[®] оказывает умеренное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

При применении препарата Оксапин[®] сообщалось о нежелательных реакциях, таких как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, размытость зрения, нарушение зрения, гипонатриемия, сниженный уровень сознания (см. полный список побочных действий в разделе «Побочные действия»), особенно в начале терапии или в связи с коррекцией дозировки (чаще при титрации дозы). Поэтому пациентам нужно проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с механизмами.

Передозировка

Получены сообщения об отдельных случаях передозировки. Максимальная принятая доза составляла около 48,000 мг.

Симптомы

- *Нарушения водно-электролитного баланса:* гипонатриемия.
- *Нарушения со стороны органа зрения:* диплопия, миоз, размытость зрения.
- *Желудочно-кишечные нарушения:* тошнота, рвота, гиперкинезия.
- *Общие нарушения и реакции в месте введения:* утомляемость.
- *Лабораторные и инструментальные данные:* угнетение частоты дыхания, удлинение интервала QTc.
- *Нарушения со стороны нервной системы:* сонливость, головокружение, атаксия, нистагм, тремор, нарушение координации (неправильная координация), судороги, головная боль, кома, потеря сознания, дискинезия.

- *Психические расстройства:* агрессия, агитация, состояние спутанности сознания.
- *Нарушения со стороны сосудов:* гипотензия.
- *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* одышка.

Лечение

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

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере.

По 3 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ИП ООО "BARAKA DORI FARM"

100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули, д. 91.

Тел.: + (99878) 150-97-97, + (99878) 150-97-87

мобил: + (99893) 388 87 82

Email: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz