

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от « <u>02</u> -06- 202 <u>6</u> г. № <u>698</u>	
КЛС № <u>4</u>	от « <u>13</u> -05- 202 <u>4</u> г.

Инструкция
по применению лекарственного средства
Оксетол Oxetol

МНН: окскарбазепин (oxcarbazepine).

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

Таблетка содержит: активное вещество: окскарбазепин 150 мг, 300 мг или 600 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, полиэтиленгликоль 4000, повидон К-29/32, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат;

оболочка таблетки Оксетол 150 мг (Опадрай желтый 13B520014) содержит: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа оксид желтый (E172), полисорбат 80;

оболочка таблеток Оксетол 300 мг и 600 мг (Опадрай желтый YS-1-12526-A) содержит: гипромеллоза 2910 (3сР), гипромеллоза 2910 (6сР), титана диоксид (E171), макрогол 400, железа оксид желтый (E172), полисорбат 80.

Описание

Оксетол таблетки 150 мг: Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой жёлтого цвета, с линией разлома с одной стороны.

Оксетол таблетки 300 мг и 600 мг: Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой жёлтого цвета, с риской с двух сторон.

Фармакотерапевтическая группа: Противозепилептические средства.

Код АТХ: N03AF02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакологическая активность окскарбазепина обусловлена, в первую очередь, действием его метаболита – 10-моногидроксипроизводного (МГП) (см. подраздел “Метаболизм и выведение”). Механизм действия окскарбазепина и МГП связан с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации перевозбужденных мембран нейронов, ингибированию возникновения серийных нейрональных разрядов и снижению синаптического проведения импульсов. В дополнение к этому повышение проводимости ионов калия и модуляция кальциевых каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны, способствует реализации противосудорожного действия препарата. Не было отмечено существенного взаимодействия препарата с нейромедиаторами мозга или связывания с рецепторами.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь окскарбазепин полностью всасывается и метаболизируется с образованием фармакологически активного метаболита МГП.

После однократного приема окскарбазепина таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 600 мг здоровыми добровольцами натощак С_{max} МГП составляет 34 мкмоль/л, среднее время ее достижения - около 4,5 часов. 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.

Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания окскарбазепина.



Распределение

Кажущийся объем распределения МГП составляет 49 литров. Приблизительно 40% МГП связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. В терапевтическом диапазоне степень связывания не зависит от концентрации окскарбазепина в сыворотке крови. Окскарбазепин и МГП не связываются с альфа-1-кислым гликопротеином. Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер. В одном из случаев концентрации МГП в плазме новорожденного и матери были одинаковыми.

Метаболизм

Окскарбазепин быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени до активного метаболита МГП, который обуславливает фармакологический эффект препарата. МГП подвергается дальнейшей конъюгации с глюкуроновой кислотой. Незначительные количества МГП (около 4% дозы) окисляются с образованием неактивного метаболита (10, 11-дигидроксипроизводное, ДГП).

Выведение

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 с калом. 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% 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.

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты с нарушениями функции почек.

Существует линейная зависимость почечного клиренса МГП от клиренса креатинина.

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) после однократного приема 300 мг окскарбазепина период полувыведения МГП увеличивается на 60-90% (до 16-19 часов), а площадь под кривой "концентрация - время" (AUC) увеличивается в 2 раза, в то время как при нормальной функции почек период полувыведения составляет 10 часов.

Дети

Фармакокинетику окскарбазепина изучали у детей, получавших 10-60 мг/кг препарата в сутки. Клиренс МГП, скорректированный по массе тела, снижается у детей с увеличением возраста и массы тела, приближаясь к клиренсу взрослых. Клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 4 до 12 лет в среднем на 40% выше, чем у взрослых. Поэтому эффект воздействия МГП у детей этой возрастной группы составляет 2/3 от такового у взрослых при применении одинаковых доз (при корректировке 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.



Беременные пациентки

В организме беременных женщин происходит ряд физиологических изменений, которые могут приводить к постепенному снижению уровня МГП в плазме крови во время беременности.

Пожилые пациенты

После приема окскарбазепина однократно в дозе 300 мг и повторно в дозе 600 мг в сутки у пожилых добровольцев в возрасте 60-82 лет C_{max} и значения AUC для МГП были на 30-60% выше по сравнению с теми же показателями у молодых добровольцев (18-32 года), что связано с возрастным уменьшением клиренса креатинина.

Пол

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

Показания к применению

- Парциальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией тонико-клонических приступов или без нее.

Окскарбазепин применяется как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у взрослых и детей возрасте старше 6 лет.

Способ применения и режим дозирования

Таблетки окскарбазепина принимают внутрь, не зависимо от приема пищи.

Кратность приема - 2 раза в сутки.

Таблетки имеют разделительную риску, которая служит для деления таблетки с целью облегчения проглатывания. Однако таблетку нельзя делить на две равные части для приема половинной дозы. Для применения у детей, которые не могут проглатывать таблетки, или в случае, когда назначенная доза не может быть обеспечена с помощью таблеток, применяют суспензию.

Лечение окскарбазепином начинают с клинически эффективной дозы. Доза может быть увеличена в зависимости от ответа на терапию. В случае замены другого противоэпилептического препарата на окскарбазепин в начале приема окскарбазепина следует постепенно снижать дозу заменяемого препарата. При применении окскарбазепина в составе комбинированной терапии может потребоваться снижение дозы сопутствующих противоэпилептических препаратов и/или более медленное повышение дозы окскарбазепина.

Взрослые

Монотерапия

Рекомендуемая начальная доза

Начальная доза составляет 600 мг в сутки (8-10 мг/кг массы тела в сутки), разделенная на 2 приема.

Поддерживающая доза

При наличии клинических показаний дозу повышают не более чем на 600 мг/сут с интервалом примерно в 1 неделю до достижения желаемого терапевтического эффекта.

Оптимальный терапевтический эффект наблюдается в диапазоне доз 600-2400 мг в сутки.

Рекомендуемая максимальная доза

Имеется опыт быстрого повышения дозы в условиях стационара до 2400 мг в сутки в течение 48 часов.

Комбинированная терапия

Рекомендуемая начальная доза

Начальная доза составляет 600 мг в сутки (8-10 мг/кг массы тела в сутки), разделенная на 2 приема.

Поддерживающая доза

При наличии клинических показаний дозу повышают не более чем на 600 мг/сут с интервалом примерно в 1 неделю до достижения желаемого терапевтического эффекта. Оптимальный терапевтический эффект наблюдается в диапазоне доз 600-2400 мг в сутки.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



При наличии клинических показаний дозу повышают не более чем на 600 мг/сут с интервалом примерно в 1 неделю, до достижения желаемого терапевтического ответа.

Рекомендуемая максимальная доза

Высокая эффективность суточных доз от 600 до 2400 мг/сут была продемонстрирована в ходе контролируемых исследований по применению окскарбазепина в составе комбинированной терапии, однако большинство пациентов плохо переноносили дозу 2400 мг/сут без снижения доз сопутствующих противоэпилептических препаратов, в основном из-за побочных реакций со стороны ЦНС. Систематическое изучение суточных доз, превышающих 2400 мг/сут, в ходе клинических исследований не проводилось.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Монотерапия

Специальных рекомендаций относительно коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется, поскольку подбор терапевтической дозы осуществляется индивидуально. Снижение дозы рекомендуется у пожилых пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. информацию о подборе дозы при нарушении функции почек).

У пациентов с риском развития гипонатриемии следует тщательно контролировать уровень натрия в сыворотке крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов со слабыми и умеренными нарушениями функции печени. Исследование применения окскарбазепина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводилось, поэтому следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг/сутки; повышать дозу следует медленно до достижения желаемого терапевтического эффекта.

Повышение дозы у пациентов с нарушениями функции почек может потребовать более тщательного наблюдения за пациентом.

Дети

Рекомендуемая начальная доза

При монотерапии окскарбазепином и при применении препарата в составе комбинированной терапии рекомендуемая начальная доза составляет 8-10 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема.

Поддерживающая доза

В ходе исследований комбинированной терапии поддерживающая доза 30-46 мг/кг/сут, достигаемая за две недели, продемонстрировала эффективность и хорошую переносимость у детей. Терапевтический эффект наблюдался при приеме поддерживающей дозы в среднем 30 мг/кг/сут.

Рекомендуемая максимальная доза

При наличии клинических показаний дозу повышают не более чем на 10 мг/сут с интервалом примерно в 1 неделю до достижения максимальной дозы 46 мг/кг/сут и получения желаемого терапевтического эффекта.

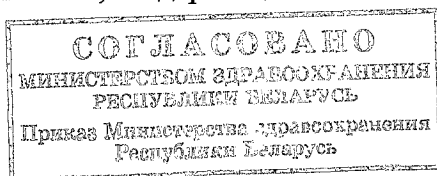
Противопоказания

Повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Контрацепция у женщин детородного возраста

Женщины детородного возраста, принимающие пероральные контрацептивы одновременно с окскарбазепином, должны быть предупреждены о возможном снижении эффективности гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и



левоноргестрел (ЛНГ). Данной категории пациенток рекомендуется дополнительное использование негормональных способов контрацепции.

Беременность

Риск, связанный с эпилепсией и приемом противоэпилептических препаратов

В популяции пациенток, получавших окскарбазепин, было отмечено увеличение числа пороков развития плода при проведении политерапии, в частности политерапии, включающей в себя вальпроат.

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

Риски, связанные с применением окскарбазепина

Опыт применения окскарбазепина при беременности ограничен (300-1000 случаев беременности). Также имеется ограниченная информация о связи окскарбазепина с врожденными пороками развития. Не было выявлено увеличения общего числа пороков развития при лечении окскарбазепином в сравнении с частотой возникновения пороков развития в популяции (2-3%). Тем не менее, полученные данные не позволяют полностью исключить умеренный риск тератогенности.

Таким образом:

- Если у женщины, принимающей окскарбазепин, наступает беременность или планируется беременность, целесообразность применения данного препарата следует оценить повторно. Следует использовать минимальные эффективные дозы препарата и предпочтительно по возможности применять монотерапию хотя бы в течение первых трех месяцев беременности.
- Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказать отрицательное влияние на мать и на плод.

Контроль и профилактика

Некоторые противоэпилептические средства могут вызывать дефицит фолиевой кислоты, представляющий одну из возможных причин нарушений развития плода. В этом случае женщине рекомендуется прием препаратов фолиевой кислоты до беременности и во время беременности. А поскольку эффективность данной добавки не доказана, женщинам, принимающим фолиевую кислоту, рекомендуется проведение специального обследования плода.

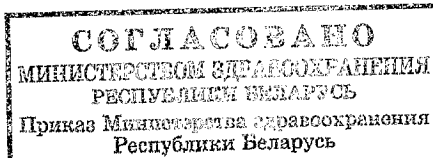
Данные, полученные для ограниченного числа женщин, указывают на постепенное снижение активного метаболита окскарбазепина, 10-моногоксипроизводного (МГП), в плазме крови во время беременности. Для достижения максимального контроля за симптомами заболевания у беременных пациенток необходимо тщательно контролировать клинический эффект препарата. Следует также принимать во внимание изменение концентрации 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 противоэпилептических препаратов, являющихся индукторами печеночных ферментов, во время беременности может приводить к повышенной кровоточивости у новорожденных. В качестве меры предосторожности рекомендуется назначение витамина K1 в последние несколько недель беременности, а также новорожденным, матери которых получали окскарбазепин.

Кормление грудью

Окскарбазепин и его активный метаболит (МГП) выделяются с грудным молоком. Отношение концентраций в молоке и плазме составило 0,5 для обоих веществ. Поскольку влияние на новорожденных окскарбазепина и МГП, поступивших с грудным молоком, неизвестно, не следует применять окскарбазепин в период кормления грудью.



Фертильность

Информация о влиянии Окскарбазепина на фертильность у людей отсутствует.

У крыс окскарбазепин не оказывал влияния на фертильность. Воздействие на репродуктивную систему самок крыс изучали при применении МГД в дозах, сопоставимых с дозами, применяемыми у человека.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

При применении препарата сообщалось о таких побочных реакциях, как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, затуманенность зрения, нарушения зрения, гипонатриемия, сниженный уровень сознания (полный перечень см. в разделе “Побочное действие”) в особенности в начале лечения или при коррекции дозы (чаще при увеличении дозы). В связи с этим пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с механизмами в период применения препарата.

Побочное действие

Профиль безопасности

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

Приведенные ниже данные суммируют информацию о нежелательных явлениях, зарегистрированных в ходе клинических исследований, а также данные по профилю безопасности препарата, полученные в ходе его применения в клинической практике.

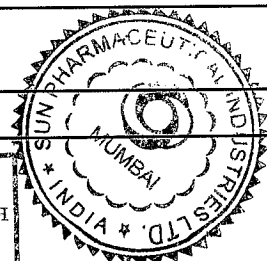
Перечень нежелательных реакций

Критерии оценки частоты возникновения нежелательных явлений: очень часто - $\geq 1/10$, часто - $\geq 1/100$ - $< 1/10$, иногда - $\geq 1/1000$ - $< 1/100$, редко - $\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$, очень редко - $< 1/10\,000$, частота неизвестна – нельзя оценить на основании имеющихся данных.

В расположенной ниже таблице побочные эффекты систематизированы по системам органов, внутри каждой системы органов - в зависимости от частоты возникновения (вначале наиболее часто встречаемые), внутри каждой группы по частоте возникновения побочные эффекты систематизированы по выраженности (от сильно выраженных к слабо выраженным).

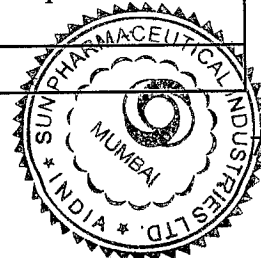
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	
Иногда	Лейкопения
Очень редко	Тромбоцитопения
Частота неизвестна	Подавление костномозгового кроветворения, апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, нейтропения
Со стороны иммунной системы	
Очень редко	Гиперчувствительность #
Частота неизвестна	Анафилактические реакции
Со стороны эндокринной системы	
Часто	Увеличение массы тела
Частота неизвестна	Гипотиреоз
Метаболические нарушения и расстройства питания	
Часто	Гипонатриемия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Частота неизвестна	Неадекватная секреция АДГ с симптомами летаргии, тошнотой, головокружением, снижением осмоляльности плазмы крови, рвотой, головной болью, спутанностью сознания или другими неврологическими симптомами
Нарушения психики	
Часто	Ажитация (в частности, нервозность), аффективная лабильность, спутанность сознания, депрессия, апатия
Со стороны центральной нервной системы	
Очень часто	Сонливость, головная боль, головокружение
Часто	Атаксия, тремор, нистагм, нарушение внимания, амнезия
Частота неизвестна	Расстройство речи (включая дизартрию) - чаще при повышении дозы окскарбазепина
Со стороны органа зрения	
Очень часто	Диплопия
Часто	“Затуманенное” зрение, снижение остроты зрения
Со стороны органа слуха и равновесия	
Часто	Вертиго
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
Очень редко	AV блокада, аритмия
Со стороны сосудов	
Частота неизвестна	Гипертензия
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Рвота, тошнота
Часто	Диарея, боль в области живота, запор
Очень редко	Панкреатит и/или повышение уровня липазы и/или амилазы
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
Очень редко	Гепатит
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь, алопеция, акне
Иногда	Крапивница
Очень редко Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (ЛКРЭСП)**, острый генерализованный экзентематозный пустулез (ОГЭП)**
Со стороны скелетно-	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



мышечной и соединительной ткани	
Очень редко	Системная красная волчанка
Частота неизвестна	Поступали сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, проходящих длительную терапию окскарбазепином. Механизм этого явления не определен.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	Усталость
Часто	Астения
Нарушения лабораторных показателей	
Иногда	Повышение активности ферментов печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы в крови
Частота неизвестна	Снижение Т4 (неясной клинической значимости)
Травмы, отравления и осложнения процедур	
Частота неизвестна	Падения

†В очень редких случаях на фоне применения окскарбазепина возможно развитие клинически значимой гипонатриемии (концентрация натрия < 125 ммоль/л) - как правило, в течение первых 3-х месяцев терапии препаратом, у некоторых пациентов - более чем через 1 год после начала лечения.

**Информация об указанных побочных реакциях получена в постмаркетинговый период из спонтанных сообщений и литературных публикаций (частота неизвестна).

#Гиперчувствительность (в том числе полиорганный), характеризующаяся такими проявлениями как сыпь, высокая температура тела. Возможно поражение других органов и систем: система кроветворения и лимфатическая система (эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), печень (гепатит, аномальные функциональные пробы печени), мышцы и связки (отежность суставов, миалгия, артралгия), нервная система (печеночная энцефалопатия), почки (почечная недостаточность, межпочечный нефрит, протеинурия), легкие (отек легких, астма, бронхоспазм, интерстициальная легочная болезнь, диспноэ), отёк Квинке.

Сообщения о подозрении на побочные реакции

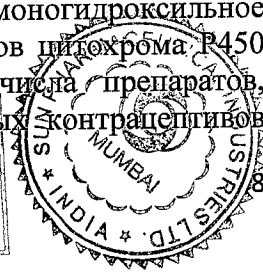
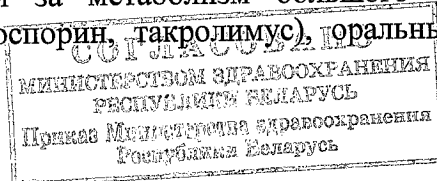
Сообщения о подозрении на побочные реакции очень важны для продолжения мониторинга в постмаркетинговом периоде и оценки соотношения риск/польза при применении лекарственного средства. Сообщения о подозрении на побочные реакции отправляют по адресу: www.rceth.by.

*Согласно классификации CIOMS III.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Индукция ферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит (моногидроксильное производное (МГП)), являясь *in vitro* и *in vivo* индукторами ферментов цитохрома P450 CYP3A4 и CYP3A5, ответственными за метаболизм большого числа препаратов, например, иммунодепрессантов (циклоsporин, такролимус), оральных контрацептивов



(см. далее) и некоторых противоэпилептических препаратов (например, карбамазепина), снижают плазменные концентрации данных препаратов (см. таблицу с результатами для других противоэпилептических препаратов).

Поскольку *in vitro* окскарбазепин и МГП являются слабыми индукторами UDP-глюкуронил трансферазы (воздействие данной группы на специфические ферменты не известно), маловероятно, что окскарбазепин и МГП *in vivo* способен оказывать слабое влияние на метаболизм препаратов, выводящихся в виде конъюгатов с UDP-глюкуронил трансферазой. В начале приема окскарбазепина или при изменении дозы для достижения нового уровня индукции может потребоваться от 2-х до 3-х недель.

В случае отмены окскарбазепина может потребоваться снижение дозы сопутствующих препаратов, что должно быть подтверждено с помощью клинического мониторинга и/или контроля уровней препарата в плазме крови. По всей вероятности индукция ферментов должна постепенно уменьшаться в течение 2-3 недель после отмены препарата.

Гормональные контрацептивы

Было установлено влияние окскарбазепина на два компонента гормональных оральных контрацептивов: этинилэстрадиол (ЭЭ) и левоноргестрел (ЛНГ). Средние значения AUC для ЭЭ и ЛНГ снижались на 48-52 % и 32-52% соответственно. Таким образом, применение окскарбазепина одновременно с гормональными контрацептивами может привести к потере эффективности контрацептивов и требует применения других надежных методов контрацепции.

Ингибирование ферментов

Окскарбазепин и МГП являются ингибиторами цитохрома CYP2C19. Таким образом, одновременное применение окскарбазепина в высоких дозах и препаратов, которые метаболизируются с участием CYP2C19 (например, фенитоин), может привести к их взаимодействию. Уровни фенитоина в плазме возрастали до 40% при применении окскарбазепина в дозах, превышающих 1200 мг/кг/сут (см. таблицу с результатами для других противоэпилептических препаратов). В таких случаях может потребоваться снижение дозы фенитоина.

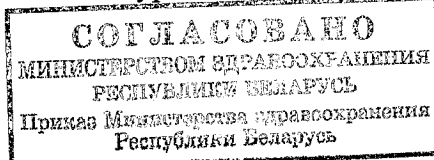
Противоэпилептические препараты

Возможное взаимодействие окскарбазепина и других противоэпилептических препаратов оценивалось в ходе клинических исследований. Данные по влиянию этого взаимодействия на AUC и минимальную концентрацию суммированы в таблице.

Взаимодействие противоэпилептических препаратов с окскарбазепином

Противоэпилептический препарат (ПЭП)	Влияние окскарбазепина на концентрацию ПЭП	Влияние ПЭП на концентрацию окскарбазепина
Карбамазепин	0 - 22 % уменьшение (увеличение карбамазепин-эпоксида на 30%)	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

Сильные индукторы ферментов цитохрома P450 (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) продемонстрировали снижение уровней концентрации МГП (20-40%)



плазме крови у взрослых; у детей в возрасте от 4 до 12 лет клиренс МГД увеличился приблизительно на 35% по сравнению с монотерапией при применении одного из трех фермент-индуцирующих противоэпилептических препаратов.

Комбинированная терапия окскарбазепином и ламотриджином была связана с повышенным риском побочных реакций (рвота, сонливость, головокружение и головная боль).

При одновременном применении одного или нескольких противоэпилептических препаратов совместно с окскарбазепином требуется тщательный подбор дозы и/или контроль за концентрацией в плазме крови в каждом конкретном случае, в особенности у детей, получающих сопутствующую терапию ламотриджином.

При приеме окскарбазепина не было выявлено явлений аутоиндукции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Циметидин, эритромицин, декстропропаксифен не влияют на фармакокинетические параметры МГП.

Взаимодействие окскарбазепина и ИМАО теоретически возможно из-за структурной связи окскарбазепина с трициклическими антидепрессантами. Поэтому пациенты, принимающие трициклические антидепрессанты, были включены в клинические исследования, но клинически значимого взаимодействия отмечено не было.

Комбинация лития и окскарбазепина может привести к повышенной нейротоксичности.

Особые указания и меры предосторожности

Гиперчувствительность

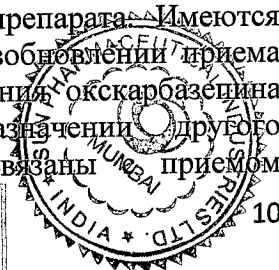
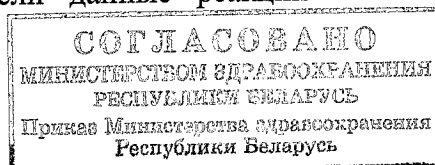
При применении окскарбазепина в клинической практике в отдельных случаях (постмаркетинговые сообщения) отмечалось о развитии гиперчувствительности немедленного типа (I тип), включая сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек и анафилактические реакции. Ангионевротический отек и анафилактические реакции с поражением гортани, голосовых складок (область голосовой щели), губ, век развивались как при первом, так и при повторном приеме окскарбазепина. В случае развития гиперчувствительности немедленного типа окскарбазепин следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию.

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, так как у этой группы больных приблизительно в 25-30% случаев возможно развитие реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин.

У пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат, включая полиорганные нарушения. Такие реакции могут затрагивать кожные покровы, печень, кровь, лимфатическую систему или другие органы как отдельно, так и вместе, как системная реакция. В случае возникновения признаков или симптомов, указывающих на вероятность возникновения реакций гиперчувствительности, окскарбазепин следует немедленно отменить.

Кожные реакции

При применении окскарбазепина очень редко сообщалось о развитии серьезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная мультиформная эритема. Пациентам с вышеуказанными реакциями может потребоваться госпитализация в связи с опасностью развития угрожающего жизни состояния, крайне редко возможны летальные исходы. При применении окскарбазепина кожные 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 кожных реакций при возобновлении приема окскарбазепина. При развитии кожных реакций на фоне применения окскарбазепина следует рассмотреть вопрос об отмене препарата и назначении другого противоэпилептического средства, если данные реакции явно связаны приемом



препарата. В случае отмены окскарбазепина необходимо рассмотреть вопрос о его замене другим противоэпилептическим препаратом во избежание судорожных припадков на фоне отмены препарата. Возобновление терапии окскарбазепином запрещается у пациентов, прервавших лечение из-за реакций гиперчувствительности.

Аллель HLA-B*1502 у пациентов народности Хань (уроженцев Китая, Таиланда и других азиатских народов)

Аллель HLA-B*1502 у пациентов народности Хань (уроженцев Китая, Таиланда продемонстрировал тесную связь с риском развития тяжелых кожных реакций, известных как синдром Стивенса-Джонсона (СДС) при применении карбамазепина. Химическая структура окскарбазепина аналогична структуре карбамазепина, поэтому существует вероятность, что пациенты, являющиеся носителями HLA-B*1502, также могут подвергаться риску возникновения СДС при лечении окскарбазепином. У народности Хань населения Китая и Таиланда носители HLA-B*1502 составляют около 10% от населения. По мере возможностей следует проводить скрининг данных лиц на предмет наличия этого аллеля перед началом лечения карбамазепином или действующим веществом, схожим по химическому составу. Если у пациентов данного происхождения обнаруживают положительный результат анализа на наличие аллеля HLA-B*1502, решение о применении окскарбазепина принимают, если польза такого лечения превосходит риск.

Из-за преобладания данного аллеля у других азиатских народов (например, более 15% на Филиппинах и в Малайзии), рекомендуется проводить генетический анализ на предмет наличия HLA-B*1502 у народов, подверженных риску.

Аллель HLA-B*1502 практически не встречается у пациентов европейского происхождения, африканцев, латиноамериканцев, японцев и корейцев (< 1%).

Аллельная частота означает процентную долю хромосом в популяции, являющихся носителем конкретного аллеля. Хотя у человека присутствуют две копии каждой хромосомы, даже одной копии аллеля HLA-B*1502 может быть достаточно для увеличения риска СДС, процентное количество пациентов, которые могут быть подвержены риску, почти в два раза превышает аллельную частоту.

Аллель HLA-A*3101 у пациентов европейского происхождения и японцев

Были получены данные, предполагающие, что HLA-A*3101 связан с повышенным риском возникновения кожных реакций на карбамазепин, включая СДС, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственную кожную реакцию, сопровождающуюся эозинофилией с системными проявлениями (ЛРЭСР), менее серьезный острый генерализованный экзентематозный пустулез (ОГЭП) и макулопапулезную сыпь у потомков европейцев и у японцев.

Частота аллеля HLA-A*3101 сильно отличается у разных этнических популяций. Аллель HLA-A*3101 обнаруживается у 2 - 5% европейцев и у приблизительно 10% японцев.

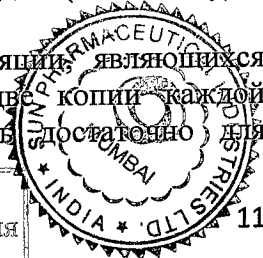
Наличие аллеля HLA-A*3101 может повышать риск вызванных карбамазепином кожных реакций (в основном менее тяжелых) с 5,0% в общей популяции до 26,0% среди потомков европейцев, в то время как отсутствие данного аллеля может снизить риск с 5,0% до 3,8%.

Аллель HLA-A*3101 у потомков других народов

Частота данного аллеля по предварительным расчетам составляет менее 5% у большинства австралийцев, азиатов, африканцев и северо-американцев за некоторым исключением в пределах 5-12%. Частота, превышающая 15%, была обнаружена у некоторых этнических групп в Южной Америке (Аргентина и Бразилия), Северной Америке (США: Навахо и Сиу, Мексика: Сонора Сери) и Южной Индии (Тамилнаду) и 10%-15% у других этнических групп в этих регионах.

Аллельная частота означает процентную долю хромосом в популяции, являющихся носителем конкретного аллеля. Хотя у человека присутствуют две копии каждой хромосомы, даже одной копии аллеля HLA-A*3101 может быть достаточно для

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



увеличения риска СДС, процентное количество пациентов, которые могут быть подвержены риску, почти в два раза превышает аллельную частоту.

Имеется недостаточно информации для того чтобы можно было рекомендовать проведение скрининга на наличие HLA-A*3101 перед началом приема карбамазепина или химически близких веществ.

В случаях, когда известно, что пациенты, являющиеся потомками европейцев или японцев, имеют положительный анализ на наличие аллеля HLA-A*3101, решение о применении карбамазепина или химически схожих соединений принимают, если польза такого лечения превосходит риск.

Ограничения относительно генетического скрининга

Генетический скрининг никогда не должен заменять собой клинический надзор и наблюдение за пациентами. У многих пациентов азиатских национальностей с положительным результатом анализа на HLA-B*1502 и принимающих окскарбазепин СДС/ТЭН не развиваются, а у пациентов любой национальности с отрицательным результатом анализа на HLA-B*1502, СДС/ТЭН могут развиваться. Аналогичная ситуация наблюдается с HLA-A*3101 в отношении риска возникновения СДС, ТЭН, ЛРЭСС, ОГЭП или макулопапулезной сыпи. Развитие данных тяжелых кожных побочных реакций и связанных с ними осложнений в результате воздействия других факторов, таких как доза ПЭП, комплаенс, сопутствующая лекарственная терапия, сопутствующая патология и уровень дерматологического контроля, не изучались.

Информация для специалистов здравоохранения

В случае проведения анализов на наличие HLA-B*1502 аллеля рекомендуется проведение генотипирования с высоким разрешением по аллелю. Результат анализа считается положительным, если выявляется хотя бы один из двух аллелей HLA-B*1502, и отрицательным – если не выявлено ни одного аллеля HLA-B*1502. Аналогичным образом при проведении анализа на присутствие аллеля HLA-A*3101 рекомендуется выполнение генотипирования по HLA-A*3101 с высоким разрешением. Результат анализа считается положительным, если выявляется хотя бы один из двух аллелей или два аллеля HLA-A*3101, и отрицательным – если не выявлено ни одного аллеля HLA-A*3101.

Риск усиления эпилептических приступов

Сообщения об усилении эпилептических приступов на фоне приема окскарбазепина. Риск этого явления более выражен у детей, однако может иметь место и у взрослых. В случае усиления эпилептических приступов на фоне приема окскарбазепина препарат должен быть немедленно отменен.

Гипонатриемия

У 2.7% пациентов, получающих окскарбазепин, наблюдалась гипонатриемия (концентрация натрия в сыворотке менее 125 ммоль/л), которая обычно не сопровождалась клиническими проявлениями и не требовала коррекции терапии. Концентрация натрия нормализуется при отмене (уменьшении дозы) окскарбазепина или консервативном лечении (ограничении приема жидкости).

У пациентов с нарушениями функции почек, ассоциированными с низкой концентрацией натрия в сыворотке крови (например, синдромом неадекватной секреции АДГ), или у пациентов, получающих сопутствующее лечение препаратами, способствующими выведению натрия из организма (например, диуретики, десмопрессин), а также НПВП (например, индометацин), до начала терапии окскарбазепином следует определять концентрацию натрия в сыворотке крови.

В дальнейшем следует контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови приблизительно через 2 недели после начала терапии и далее ежемесячно на протяжении 3-х месяцев или по мере необходимости. С особым вниманием к данным факторам риска следует относиться у пожилых пациентов. При необходимости назначения диуретиков и других препаратов, снижающих концентрацию натрия в сыворотке крови, пациентам, получающим окскарбазепин, следует придерживаться тех же рекомендаций. В целом, при

появлении клинических симптомов гипонатриемии следует измерить концентрацию натрия в сыворотке крови. Для остальных пациентов определение концентрации натрия в сыворотке крови может осуществляться во время проведения рутинных анализов крови. Необходимо проводить контроль массы тела у всех пациентов с сердечной недостаточностью для своевременного выявления задержки жидкости. При задержке жидкости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности следует определять концентрацию натрия в сыворотке крови. В случае возникновения гипонатриемии следует ограничить количество потребляемой жидкости. Так как при применении окскарбазепина в очень редких случаях возможно нарушение сердечной проводимости, необходимо тщательное наблюдение за пациентами с предшествующими нарушениями проводимости (AV блокада, аритмия).

Гипотиреоз

Гипотиреоз является побочной реакцией неизвестной частоты на применение окскарбазепина. Принимая во внимание важность гормонов щитовидной железы для развития детей после рождения, рекомендуется контролировать функцию щитовидной железы у детей, принимающих окскарбазепин.

Функция печени

Имеются очень редкие сообщения о развитии гепатита, которые в большинстве случаев благополучно разрешались. При подозрении на гепатит необходимо провести оценку функции печени и рассмотреть вопрос об отмене препарата. Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Функция почек

При лечении пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) необходимо соблюдать осторожность в ходе терапии окскарбазепином, особенно при подборе начальной дозы и при постепенном повышении дозы. Рекомендуется контроль уровня МГП в плазме крови.

Гематологические эффекты

При лечении окскарбазепином в постмаркетинговый период у пациентов в очень редких случаях отмечалось развитие агранулоцитоза, апластической анемии и панцитопении. При развитии симптомов выраженного угнетения костномозгового кроветворения необходимо отменить окскарбазепин.

Суицидальное поведение

У пациентов, получавших противосудорожные препараты, редко отмечались эпизоды суицидального поведения и мышления. Результаты метанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм повышения риска суицида у данной категории пациентов не установлен. Поэтому на всех стадиях лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими противосудорожные препараты. Врач должен информировать пациентов (и попечителей пациентов) о том, что при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения необходимо обратиться к врачу.

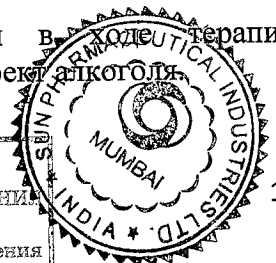
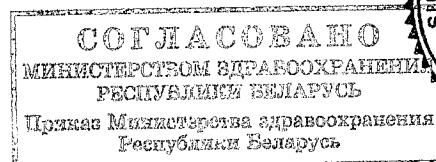
Гормональные контрацептивы

Женщины детородного возраста, принимающие пероральные контрацептивы одновременно с окскарбазепином, должны быть предупреждены о возможном снижении эффективности гормональных контрацептивов. Данной категории пациенток, получающих окскарбазепин, рекомендуется дополнительное использование негормональных способов контрацепции.

Алкоголь

Необходимо соблюдать осторожность при приеме алкоголя в ходе терапии окскарбазепином, так как препарат может усиливать седативный эффект алкоголя.

Отмена препарата



Как и другие противосудорожные препараты, окскарбазепин следует отменять постепенно из-за риска увеличения частоты судорожных приступов.

Контроль концентрации в плазме крови

Хотя корреляция между дозой препарата и плазменной концентрацией, а также между плазменной концентрацией и клиническим эффектом довольно незначительна, мониторинг концентрации препарата в плазме крови может быть полезен в ситуациях, когда в лечении отсутствует комплаенс, либо в ситуациях, когда изменяется элиминация МГП:

- при нарушении функции почек
- при беременности
- при совместном применении с препаратами, индуцирующими ферменты печени.

Передозировка

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

Признаки и симптомы

Нарушение водно-электролитного баланса: гипонатриемия.

Со стороны органа зрения: диплопия, миоз, "затуманенное зрение".

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, гиперкинез.

Общие расстройства: усталость.

Нарушения лабораторных показателей: уменьшение ЧДД, удлинение интервала QT.

Со стороны центральной нервной системы: сонливость, головокружение, атаксия и нистагм, тремор, расстройства координации (неправильная координация), конвульсии, головная боль, кома, потеря сознания, дискинезия.

Нарушения психики: агрессия, ажитация, спутанность сознания.

Со стороны сосудов: гипотензия.

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

Лечение

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

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Упаковка

10 таблеток в блистере, 3 блистера и инструкция по применению в картонной упаковке.

Произведено:

"Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.", Индия.

Упаковано:

ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь,
222603 Минская обл., Несвижский район, пос. Альба, ул. Заводская, 1

