

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.10.2020 № 2467
Реєстраційне посвідчення
№ UA/11096/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.01.2023 № 84

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОКСАПІН®
(OXAPIN®)

Склад:

діюча речовина: окскарбазепін (oxcarbazepine);

1 таблетка містить окскарбазепіну 300 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття Opadry 04F82783 жовтий: гіпромелоза, поліетиленгліколі, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки капсулоподібної форми, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з рискою з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні препарати. Код АТХ N03A F02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічна активність окскарбазепіну зумовлена у першу чергу дією його метаболіту – 10-моногідроксипохідного (МГП). Механізм дії окскарбазепіну та МГП пов'язаний головним чином з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів, що призводить до стабілізації надмірно збуджених мембран нейронів, пригніченню повторюваних нейрональних розрядів та зменшенню поширення синаптичних імпульсів. До того ж, збільшена провідність іонів калію та модуляція високопотенційних активованих кальцієвих каналів можуть також сприяти протисудомним ефектам. Не було виявлено значущих взаємодій із нейромедіаторами у головному мозку або сайтами модулятора рецептора.

Дослідження на тваринах показали, що окскарбазепін та його активний метаболіт (МГП) є сильнодіючими та ефективними протисудомними засобами.

Вони захищали тварин від генералізованих тоніко-клонічних та меншою мірою – від клонічних епілептичних нападів, а також зупиняли або зменшували частоту хронічно рецидивуючих парціальних нападів у тварин з алюмінієвими імплантатами. Не спостерігалось толерантності (тобто послаблення протисудомної активності) щодо тоніко-клонічних нападів при щоденному застосуванні окскарбазепіну або МГП у тварин упродовж 5 днів або 4 тижнів.

Клінічна ефективність

Оскарбазепін застосовують як протиепілептичний препарат як у монотерапії, так і в комбінованій терапії і може замінити інші протиепілептичні препарати, які не забезпечують недостатнього контролю нападів.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального застосування окскарбазепін повністю всмоктується та значною мірою метаболізується до його фармакологічно активного метаболіту (МГП).

Після одноразового прийому дози 600 мг окскарбазепіну здоровими добровольцями чоловічої статі натще середнє значення C_{max} МГП становило 34 мкмоль/л з відповідною медіаною t_{max} 4,5 години.

У здорових осіб чоловічої статі було проведено дослідження балансу маси, яке продемонструвало, що лише 2 % загальної радіоактивності у плазмі крові було зумовлено незмінним окскарбазепіном, приблизно 70 % – МГП, а решта – незначними другорядними метаболітами, які швидко виводяться.

Їжа не впливає на швидкість та ступінь всмоктування окскарбазепіну. Отже, Оксапін® можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл.

Очікуваний об'єм розподілу МГП становить 49 літрів.

Приблизно 40 % МГП зв'язується з білками сироватки крові, в основному з альбуміном. У терапевтичному діапазоні ступінь зв'язування не залежить від концентрації окскарбазепіну в сироватці крові. Окскарбазепін та МГП не зв'язуються з альфа-1-кислим глікопротеїном.

Оскарбазепін та МГП проникають через плаценту. В одному випадку було зареєстровано подібні концентрації МГП у плазмі крові новонародженого та матері.

Біотрансформація.

У печінці окскарбазепін за допомогою цитозольних ферментів швидко перетворюється у фармакологічно активний метаболіт (МГП), який зумовлює фармакологічний ефект препарату. Надалі МГП метаболізується шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою. Невеликі кількості (4 % від дози) окислюються до фармакологічно неактивного метаболіту (10, 11-дигідроксипохідного, ДГП).

Виведення.

Оскарбазепін виводиться з організму головним чином у вигляді метаболітів, переважно нирками. Більше 95 % дози виводиться із сечею, причому менше 1 % – у вигляді незміненого окскарбазепіну. Виведення з калом становить менше 4 % прийнятої дози. Приблизно 80 % дози виводиться із сечею у вигляді глюкуронідів МГП (49 %) або незміненого МГП (27 %), тоді як кількість неактивного ДГП становить приблизно 3 %, а кон'югатів окскарбазепіну – 13 % дози.

Оскарбазепін швидко виводиться з плазми крові з очевидними значеннями періоду напіврозпаду між 1,3 та 2,3 годинами. На противагу від окскарбазепіну, очевидний період напіврозпаду МГП у плазмі крові становить у середньому $9,3 \pm 1,8$ години.

Пропорційність дози.

Стаціонарні плазмові концентрації МГП у пацієнтів досягаються протягом 2–3 днів при прийомі окскарбазепіну двічі на добу. У стаціонарному стані фармакокінетика МГП є лінійною та демонструє пропорційність дози в діапазоні доз 300–2400 мг/добу.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Фармакокінетика та метаболізм окскарбазепіну та МГП були оцінені у здорових добровольців та у пацієнтів з порушенням функції печінки після одноразового перорального прийому дози 900 мг. Порушення функції печінки легкого та помірного ступеня не впливають на фармакокінетику окскарбазепіну та МГП. Фармакокінетику окскарбазепіну не досліджували у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Існує лінійна залежність між кліренсом креатиніну та нирковим кліренсом МГП. У пацієнтами з

порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) після одноразового прийому 300 мг окскарбазепіну період напіввиведення МГП збільшувався на 60–90 % (16–19 годин), а АUC збільшувався у 2 рази порівняно з дорослими пацієнтами з нормальною функцією нирок (10 годин).

Діти.

Фармакокінетику окскарбазепіну оцінювали у пацієнтів дитячого віку, які приймали його в діапазоні доз 10–60 мг/кг/добу. Кліренс МГП з поправкою на масу тіла знижується, оскільки вік та маса збільшуються, наближаючись до показників дорослих пацієнтів. Середній кліренс у дітей віком від 1 місяця до 4 років на 93 % більший, ніж у дорослих. Таким чином, експозиція МГП у цих дітей очікується приблизно вдвічі більшою, ніж у дорослих, які отримують подібну дозу, з поправкою на масу тіла.

Кліренс за середньою масою тіла у дітей віком від 4 до 12 років приблизно на 40 % вищий за кліренс у дорослих пацієнтів. Отже, очікується, що вплив МГП у цих дітей буде приблизно на 2/3 вищим, ніж у дорослих при лікуванні подібною дозою, скоригованою з урахуванням маси тіла. Зі збільшенням маси тіла у пацієнтів у віці від 13 років, очікується, що кліренс МГП з поправкою на масу тіла досягне значень дорослих осіб.

Вагітність.

Дані, отримані в обмеженій кількості жінок, вказують на поступове зниження плазмових рівнів МГП протягом вагітності.

Пацієнти літнього віку.

Після прийому окскарбазепіну одноразово (300 мг) і повторно (600 мг/доба) добровольцями літнього віку (60–82 років) максимальні плазмові концентрації та значення АUC для МГП були на 30–60 % вищими, ніж у добровольців молодшого віку (18–32 років). Порівняння показників кліренсу креатиніну у добровольців молодшого та літнього віку вказують на те, що така відмінність пов'язана з віковим зменшенням кліренсу креатиніну. Немає потреби в особливих рекомендаціях щодо дозування, оскільки терапевтичні дози лікар підбирає індивідуально.

Стать.

Не спостерігалось жодних фармакокінетичних відмінностей залежно від статі у дітей, дорослих або осіб літнього віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування парціальних нападів із вторинно генералізованими тоніко-клонічними нападами або без них як монотерапія або додаткова терапія у дорослих та дітей віком від 6 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до окскарбазепіну, еслікарбазепіну або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Індукція ферментів.

Окскарбазепін та його фармакологічно активний метаболіт (10-моногідроксипохідне, МГП) є слабкими *in vitro* та *in vivo* індукторами ферментів СYP3A4 і СYP3A5 цитохрому P450, відповідальних за метаболізм дуже великої кількості препаратів, зокрема дигідропіридинових антагоністів кальцію (наприклад фелодипіну), імунодепресантів (наприклад, циклоспорину, такролімусу), оральних контрацептивів (див. нижче) та деяких інших протиепілептичних лікарських засобів (наприклад, карбамазепіну), що призводить до зниження плазмових концентрацій цих лікарських засобів (у Таблиці 1 викладені результати стосовно інших протиепілептичних лікарських засобів).

Оскільки *in vitro* окскарбазепін та МГП є слабкими індукторами УДФ-глюкуронілтрансфераз (вплив на особливі ферменти в цьому класі невідомий), *in vivo* вони можуть мати незначний

індукуючий вплив на метаболізм лікарських засобів, які виводяться головним чином за допомогою кон'югації із залученням УДФ-глюкуронілтрансферази. На початку лікування окскарбазепіном або при зміні його дозування може знадобитися 2–3 тижні для досягнення нового рівня індукції.

У випадку відміни терапії окскарбазепіном може виявитися необхідним зменшення дози супутніх препаратів, рішення про яке слід приймати на основі клінічного та/або лабораторного спостереження за плазмовим рівнем препарату. Індукція, імовірно, поступово знижується через 2–3 тижні після відміни терапії.

Гормональні контрацептиви.

Показано, що окскарбазепін впливає на два компоненти оральних контрацептивів: етинілестрадіол та левоноргестрел. Середні значення AUC етинілестрадіолу та левоноргестрелу знижувалися на 48–52 % та 32–52 % відповідно. Інші гормональні контрацептиви не вивчали. Отже, супутній прийом окскарбазепіну із гормональними контрацептивами може призвести до неефективності цих засобів. Необхідно застосовувати інший надійний метод контрацепції.

Пригнічення ферментів.

Окскарбазепін та МГП пригнічують CYP2C19. Отже, при одночасному застосуванні високих доз окскарбазепіну з лікарськими засобами, які в основному метаболізуються за допомогою CYP2C19 (наприклад, фенітоїн), може виникнути взаємодія між ними. Плазмові рівні фенітоїну підвищувалися на 40 % при призначенні окскарбазепіну у дозах, які перевищували 1200 мг/добу (у Таблиці 1 викладені результати стосовно інших протисудомних препаратів). У такому випадку може бути необхідним зниження дози фенітоїну, який застосовують супутньо.

Протиепілептичні лікарські засоби.

Потенційні взаємодії між окскарбазепіном та іншими протиепілептичними лікарськими засобами оцінювали в ході клінічних досліджень. Інформація про вплив цих взаємодій на середні значення AUC та C_{min} викладена в Таблиці 1.

Таблиця 1.

Інформація про взаємодію протиепілептичних препаратів з окскарбазепіном.

Протиепілептичний лікарський засіб	Вплив окскарбазепіну на протиепілептичний лікарський засіб, C_{min}	Вплив протиепілептичного лікарського засобу на МГП** AUC
Одночасне застосування	Концентрація	Концентрація
Карбамазепін	Зниження на 0–22 % (підвищення рівня карбамазепіну-епоксиду на 30 %)	Зниження на 40 %
Клобазам	Не досліджували	Вплив відсутній
Фелбамат	Не досліджували	Вплив відсутній
Ламотриджин	Вплив відсутній(*)	Вплив відсутній
Фенобарбітон	Підвищення на 14–15 %	Зниження на 30–31 %
Фенітоїн	Підвищення на 0–40 %	Зниження на 29–35 %
Вальпроєва кислота	Вплив відсутній	Зниження на 0–18 %

*Не впливає на C_{min} , AUC або C_{max}

**МГП: моногідрокси похідна (фармакологічно активний метаболіт окскарбазепіну)

Було показано, що сильнодіючі індуктори ферментів цитохрому P450 (наприклад, карбамазепін, рифампін, фенітоїн та фенобарбітал) знижують рівні МГП у плазмі крові (на 29–40 %) дорослих осіб.

Тому необхідний моніторинг рівнів плазми та/або корекція дози, якщо один або декілька цих

лікарських засобів застосовувати разом з окскарбазепіном.

У дітей віком 4–12 років кліренс МГП збільшувався приблизно на 35 % при прийомі одного з трьох протиепілептичних препаратів, індукторів ферментів, порівняно з монотерапією. Комбінована терапія окскарбазепіну із ламотриджином призводила до підвищення ризику виникнення небажаних явищ (нудоти, сонливості, запаморочення та головного болю).

При одночасному прийомі з окскарбазепіном одного або декількох протиепілептичних препаратів можна розглянути в індивідуальному порядку можливість корегування дози протиепілептичних препаратів та/або корегування дози окскарбазепіну. Це особливо стосується пацієнтів дитячого віку, які одночасно отримували ламотриджин.

При прийомі окскарбазепіну самоіндукція ферментів не спостерігалася.

Взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Циметидин, еритроміцин, вілоксазин, варфарин та декстропропоксибен не впливали на фармакокінетику МГП.

Взаємодія між окскарбазепіном та препаратами ІМАО теоретично можлива з огляду на структурний зв'язок окскарбазепіну з трициклічними антидепресантами.

Трициклічні антидепресанти

Не спостерігалася клінічно значущих взаємодій при проведенні клінічних досліджень.

Фармакодинамічні взаємодії

Сумісне застосування препаратів літію з окскарбазепіном може підвищувати нейротоксичність.

Особливості застосування.

Підвищена чутливість.

Реакції гіперчутливості, включаючи реакції I класу та інші реакції гіперчутливості, були зареєстровані під час лікування окскарбазепіном. Якщо розвиваються такі симптоми, прийом Оксапіну слід припинити і перейти на лікування іншим протиепілептичним препаратом.

Повідомляли про реакції підвищеної чутливості негайного типу (I клас), включаючи висипання, набряк, свербіж, кропив'янку, диспное, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк та анафілаксію при застосуванні окскарбазепіну. Випадки анафілаксії та ангіоневротичного набряку із залученням гортані, голосової щілини, губ та повік, виникали як після прийому першої, так і після прийому наступних доз окскарбазепіну. Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції після прийому окскарбазепіну, його слід відмінити та розпочати альтернативне лікування.

Пацієнтів, у яких спостерігалися реакції підвищеної чутливості до карбамазепіну, потрібно проінформувати про те, що приблизно у 25–30 % таких осіб можливе виникнення реакцій підвищеної чутливості (наприклад, тяжкі шкірні реакції) при прийомі окскарбазепіну. З цієї причини пацієнтів перед початком терапії Оксапіном необхідно запитати про попереднє лікування карбамазепіном. Пацієнти з реакцією гіперчутливості на карбамазепін в анамнезі, як правило, можуть застосовувати Оксапін[®], тільки якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик. Реакції підвищеної чутливості, включаючи реакції мультиорганної гіперчутливості, спостерігались як у дорослих, так і у дітей у близькій часовій асоціації (переважно протягом перших 3 тижнів, можливо і пізніше) з початком лікування. Вони також можливі і в пацієнтів без підвищеної чутливості до карбамазепіну в анамнезі. Симптоми сильно варіювалися. Подібні реакції можуть проявлятися не лише гарячкою і висипом, але поширюватися і на шкіру, печінку, кровоносну та лімфатичну систему та інші органи, або окремо, або разом у вигляді системної реакції. У цілому при появі ознак та симптомів, що вказують на реакції підвищеної чутливості, Оксапін[®] слід відмінити негайно.

Були повідомлення про астенію, свербіж, артралгію, припухлість суглобів, лімфаденопатію, спленоменгалію, гематологічні відхилення (наприклад еозинофілію, тромбоцитопенію, нейтропенію), набряк легенів, інтерстиціальні зміни легенів, аномальні печінкові тести, гепатити, протеїнурію, олігурію, інтерстиціальний нефрит, ниркову недостатність та гепаторенальний синдром. Симптоми можуть виникнути також і в інших органах. Деякі випадки призвели до госпіталізації, окремі з них вважаються небезпечними для життя.

Дерматологічні ефекти.

При застосуванні окскарбазепіну дуже рідко повідомляли про серйозні шкірні реакції, в тому числі синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) та мультиформну еритему. Пацієнтам із серйозними шкірними реакціями може бути потрібна госпіталізація, оскільки ці стани можуть загрожувати життю та в дуже рідкісних випадках можуть бути летальними. Випадки серйозних шкірних реакцій, пов'язаних із застосуванням окскарбазепіну, мали місце як у дітей, так і в дорослих. Медіана часу до їх появи становила 19 днів. Є окремі повідомлення про випадки рецидиву серйозних шкірних реакцій при повторному призначенні окскарбазепіну. Пацієнтів, у яких виникають побічні реакції з боку шкіри на тлі лікування окскарбазепіном, слід одразу обстежити та негайно відмінити Оксапін[®], окрім випадків, коли відсутній очевидний зв'язок між висипанням та прийомом препарату. У випадку відміни окскарбазепіну необхідно приділити увагу його заміні іншими протиепілептичними засобами для уникнення нападів. Окскарбазепін не слід призначати повторно тим пацієнтам, у яких він був відмінений через реакції підвищеної чутливості. Існує все більше доказів того, що різні алелі HLA відіграють певну роль у зв'язку з несприятливими імунними та шкірними реакціями у схильних до цього пацієнтів.

Асоціація з алелем HLA-B*1502

Було показано, що наявність людського лейкоцитарного антигену (HLA)-B*1502 в осіб китайського та тайського походження тісно пов'язано із ризиком розвитку таких тяжких шкірних реакцій, як синдром Стівенса — Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), при лікуванні карбамазепіном. Оскільки хімічна структура окскарбазепіну подібна до карбамазепіну, не виключено, що пацієнти із наявністю (HLA)-B*1502-алеля також мають ризик виникнення ССД/ТЕН при лікуванні окскарбазепіном. Деякі дані свідчать про існування такого зв'язку для окскарбазепіну. Поширеність носійства (HLA)-B*1502 становить близько 10 % серед китайського та тайського населення. Якщо можливо, цих осіб слід перевіряти на носійство цього алеля перед початком лікування карбамазепіном або хімічно спорідненою речовиною. Якщо результати тестування пацієнтів китайського та тайського походження вказують на наявність (HLA)-B*1502-алеля, застосування окскарбазепіну можливе, лише коли користь перевищує ризик. Через поширеність цього алеля в інших азіатських популяціях (наприклад, понад 15 % на Філіппінах і в Малайзії) може бути доцільним генетичне тестування пацієнтів груп ризику. Поширеність носійства (HLA)-B*1502-алеля є незначною (< 1%), наприклад, в осіб європейського походження, представників африканського та латиноамериканського населення, а також у японців та корейців.

Частота алеля вказує на відсоток хромосом у популяції, які несуть цей алель. Оскільки людина є носієм двох копій кожної хромосоми, навіть наявність однієї копії (HLA)-B*1502-алеля може бути достатньою для збільшення ризику ССД. Таким чином, відсоток пацієнтів, які можуть бути в групі ризику, майже вдвічі перевищує частоту алеля.

Асоціація з алелем HLA-A*3101

Людський лейкоцитарний антиген (HLA)-A*3101 може бути фактором ризику для розвитку таких несприятливих шкірних реакцій як ССД/ТЕН, висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) та макулопапулярний висип. Зокрема, є дані, що ці реакції виникали після застосування карбамазепіну. Пацієнтів з підвищеним ризиком побічних реакцій через їх походження потрібно перевірити перед початком лікування окскарбазепіном, щоб визначити, чи є вони носіями алеля HLA-A*3101. Скринінг для HLA-A*3101 не рекомендується у групах населення з низьким рівнем поширеності. Аналогічно скринінг не підходить для пацієнтів, які вже тривалий час використовували окскарбазепін оскільки ССД/ТЕН, DRESS, AGEP та макулопапулярний висип зазвичай спостерігаються лише у перші кілька місяців терапії. Носіїв алеля HLA-A*3101, можна лікувати окскарбазепіном за умови, що користь перевищує ризику.

Результати генетичного скринінгу не заміщають належного моніторингу стану пацієнта, особливо якщо ризик серйозних шкірних реакцій може підвищуватися внаслідок впливу інших факторів

фактори (таких як супутні захворювання).

Ризик загострень нападів.

При застосуванні окскарбазепіну повідомляли про ризик загострення судомних нападів. Даний ризик характерний для дітей, але також може мати місце і у дорослих. У випадку загострення судомних нападів прийом окскарбазепіну необхідно припинити.

Гіпонатріємія.

У 2,7% пацієнтів, які отримували окскарбазепін, спостерігалось зниження рівня натрію в сироватці крові нижче 125 ммоль/л, яке було зазвичай безсимптомним та не потребувало корекції лікування. Клінічні дані свідчать про те, що рівні натрію у сироватці крові пацієнта нормалізуються після зниження дози окскарбазепіну чи його відміни або внаслідок застосування відповідного консервативного лікування (наприклад обмеження споживання рідини). У пацієнтів із захворюваннями нирок в анамнезі, пов'язаними з низьким рівнем натрію (наприклад, синдром невідповідної секреції АДГ), або у пацієнтів, які одночасно отримували препарати, що знижують рівень натрію у сироватці крові (наприклад діуретики, десмопресин), а також НПЗП (наприклад індометацин), слід визначити вміст натрію у сироватці крові до початку терапії окскарбазепіном. У подальшому вміст натрію у сироватці крові слід визначити приблизно через 2 тижні і потім – 1 раз на місяць упродовж перших трьох місяців терапії або залежно від клінічної потреби. Фактори ризику гіпонатріємії особливо стосуються пацієнтів літнього віку. Щодо пацієнтів, які отримують терапію окскарбазепіном і мають приймати засоби, що знижують рівень натрію, то необхідно дотримуватися аналогічного підходу до моніторингу вмісту натрію у сироватці крові. В цілому слід контролювати вміст натрію у сироватці крові тих пацієнтів, які мають клінічні прояви гіпонатріємії на тлі терапії окскарбазепіном. В інших пацієнтів оцінювати даний показник можна у рамках їх стандартних лабораторних досліджень.

Дуже рідко при терапії окскарбазепіном може розвинути клінічно значуща гіпонатріємія ($Na < 125$ ммоль/л). Це, як правило, відбувалося протягом перших трьох місяців лікування, хоча були пацієнти, в яких вперше натрій у сироватці крові досяг рівня < 125 ммоль/л через рік після початку терапії. Також були виявлені випадки судомних нападів, дезорієнтація, депресивний рівень свідомості, енцефалопатія, порушення зору (наприклад нечіткість зору), блювання, нудота та дефіцит фолієвої кислоти.

В окремих випадках при терапії окскарбазепіном може виникнути синдром невідповідної секреції АДГ (SIADH).

Існуюча серцева недостатність

У всіх пацієнтів із серцевою недостатністю необхідно контролювати масу тіла для виявлення факту затримки рідини. У випадку затримки рідини або погіршення функції серця слід перевірити рівень натрію у сироватці крові. Якщо спостерігається гіпонатріємія, то обмеження кількості води є важливим заходом лікування. Оскільки в дуже рідкісних випадках окскарбазепін може призводити до порушення серцевої провідності, варто дуже уважно спостерігати за пацієнтами, які в анамнезі мають порушення провідності (наприклад, атріовентрикулярну блокаду, аритмію).

Гіпотиреоз

Гіпотиреоз – дуже рідкісний побічний ефект застосування окскарбазепіну. Зважаючи на важливість гормонів щитовидної залози для дитячого розвитку після народження, доцільно проводити тест на функцію щитовидної залози перед початком терапії окскарбазепіном у педіатричній популяції, особливо у дітей віком від 2 років. У дітей також рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози під час терапії окскарбазепіном. У пацієнтів з гіпотиреозом рекомендується моніторинг функції щитовидної залози, щоб визначити дозу для замісної гормональної терапії.

Функція печінки.

Повідомляли про дуже рідкісні випадки гепатиту, який у більшості випадків регресував зі сприятливим прогнозом. При підозрі на захворювання печінки слід оцінити її функцію і розглянути можливість відміни терапії окскарбазепіном. Слід виявляти обережність при лікуванні пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю.

Функція нирок.

У пацієнтів із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) терапію окскарбазепіном рекомендується проводити з обережністю, особливо на початку лікування та при титруванні дози. Може бути необхідним проведення моніторингу рівня МГП у плазмі крові.

Метаболізм кісток.

Були повідомлення про зниження мінеральної густини кісткової тканини до явного остеопорозу з виникненням переломів при тривалому застосуванні окскарбазепіну. Точний механізм, за допомогою якого окскарбазепін впливає на метаболізм кісток, на даний час не вивчений.

Гематологічні ефекти.

У дуже рідкісних випадках повідомляли про агранулоцитоз, апластичну анемію і панцитопенію, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування окскарбазепіном. При розвитку будь-якої ознаки вираженого пригнічення функції кісткового мозку слід розглянути можливість відміни лікарського засобу.

Суїцидальна поведінка.

Повідомляли про суїцидальні думки та поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні лікарські засоби за різними показаннями. Метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень антиепілептичних лікарських засобів також продемонстрував невелике підвищення ризику суїцидальних думок та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають можливості підвищення ризику при прийомі окскарбазепіну. Протягом терапії окскарбазепіном слід проводити моніторинг щодо ознак суїцидальних думок та поведінки та у разі необхідності призначати відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які про них піклуються) слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою при появі суїцидальних думок або поведінки.

Гормональні контрацептиви.

Пацієнтки репродуктивного віку повинні бути попереджені, що сумісний прийом окскарбазепіну із гормональними контрацептивами може призводити до неефективності такого виду контрацепції. При застосуванні окскарбазепіну рекомендовані інші види контрацепції.

Дефіцит вітаміну В₁₂.

Необхідно виключити або лікувати дефіцит вітаміну В₁₂.

Алкоголь.

Вживання алкогольних напоїв на тлі терапії окскарбазепіном може спричинити кумулятивний седативний ефект.

Відміна терапії.

Як і при застосуванні всіх протиепілептичних лікарських засобів, Оксапін® слід відмінити поступово для мінімізації ризику збільшення частоти нападів або епілептичного статусу. Якщо різка відміна окскарбазепіну неминуха, зокрема через важкі несприятливі ефекти, підходящий лікарський засіб потрібно вводити (наприклад внутрішньовенно або ректально діазепам, фенітоїн) протягом періоду переходу до іншого протиепілептичного препарату; стан пацієнта при цьому слід ретельно контролювати.

Окскарбазепін має більш слабкий фермент-індукуючий ефект, ніж карбамазепін. Доза інших комбінованих протиепілептичних препаратів може бути знижена.

Фертильність

Немає даних про вплив на фертильність у людей. Дослідження на тваринах не показали порушення фертильності, але виявили негативний вплив на параметри репродукційної функції жінок, тобто не можна виключити ризик погіршення жіночої фертильності.

Моніторинг рівня у плазмі крові.

Хоча кореляція між дозуванням та вмістом окскарбазепіну у плазмі крові, а також між даним показником та клінічною ефективністю або переносимістю терапії є досить незначною, моніторинг рівня препарату у плазмі крові може бути корисним у наступних ситуаціях (щоб виключити недотримання режиму прийому чи у випадках, коли слід очікувати зміни кліренсу МГП):

- зміни у функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

- період вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- одночасне застосування з препаратами, що індукують ферменти печінки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Загальний ризик, пов'язаний з епілепсією та протиепілептичними лікарськими засобами.

Збільшений ризик вроджених вад розвитку був відзначений у жінок, які отримували політерапію протиепілептичними засобами, особливо у випадках, коли до її складу входили вальпроати. Однак ефективну протиепілептичну терапію не слід переривати у період вагітності, оскільки загострення хвороби шкодить як матері, так і плоду.

Ризик, пов'язаний з окскарбазепіном.

Існує достатня кількість даних щодо застосування окскарбазепіну вагітним жінкам (300–1000 результатів вагітності). Однак дані щодо зв'язку між застосуванням окскарбазепіну і вродженими вадами розвитку обмежені. Не відзначено збільшення загальної частоти вад розвитку при застосуванні окскарбазепіну порівняно з такою у загальній популяції (2–3 %). Проте не можна повністю виключити помірний тератогенний ризик. **Результати дослідження ризику розладів нервової системи у дітей, які піддавались впливу окскарбазепіну під час внутрішньоутробного розвитку, є суперечливими, і такий ризик не можна виключити.**

З огляду на вищезазначене необхідно мати на увазі:

- якщо жінка, яка отримує окскарбазепін, завагітніла або планує вагітність, слід уважно повторно оцінити необхідність застосування цього препарату. Варто призначати мінімальні ефективні дози окскарбазепіну та у разі можливості віддавати перевагу монотерапії принаймні протягом перших трьох місяців вагітності;
- протягом вагітності не можна переривати ефективне протиепілептичне лікування окскарбазепіном, оскільки загострення хвороби є дуже шкідливим як для матері, так і для плода.

Моніторинг та профілактика.

Деякі протиепілептичні лікарські засоби можуть спричиняти дефіцит фолієвої кислоти, що, можливо, впливатиме на появу аномалій плода. Рекомендований прийом добавок із фолієвою кислотою до та протягом вагітності. Оскільки ефективність прийому таких добавок не доведена, можна запропонувати спеціальне антенатальне діагностування навіть тим жінкам, які додатково отримують фолієву кислоту.

Дані, отримані в обмеженій кількості жінок, вказують на те, що плазмові рівні активного метаболіту окскарбазепіну, 10-моногідроксипохідного (МГП), протягом вагітності можуть поступово знижуватися. Рекомендований ретельний моніторинг клінічної відповіді у жінок, які отримують терапію окскарбазепіном упродовж вагітності для забезпечення належного контролю над нападами. Слід розглядати необхідність визначення змін концентрацій МГП у плазмі крові. Якщо протягом вагітності дози препарату підвищувалися, також необхідно розглянути можливість моніторингу плазмових рівнів МГП у післяпологовий період.

Новонароджені.

Повідомляли про порушення згортання крові у новонароджених, пов'язаних з індукцією печінки протиепілептичними засобами. Як запобіжний захід слід застосовувати вітамін К₁ протягом останніх кількох тижнів вагітності та новонародженому.

Рідко випадки гіпокальціємії спостерігались у новонароджених, матері яких у період вагітності лікувалися протиепілептичними препаратами. Ці випадки були зумовлені порушеннями метаболізму фосфату кальцію та мінералізації кісток.

Жінки репродуктивного віку та протизаплідні заходи

Окскарбазепін може призвести до порушення терапевтичного ефекту пероральних контрацептивів, що містять етинілестрадіол та левоноргестрел (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Під час лікування окскарбазепіном жінкам зі збереженим репродуктивним потенціалом слід рекомендувати

застосовувати високоефективні засоби контрацепції (перевагу слід надавати негормональним засобам контрацепції, наприклад, внутрішньоматковим імплантам).

Період годування груддю.

Оскарбазепін та його активний метаболіт (МГП) проникають у грудне молоко. За деякими даними, концентрація МГП у плазмі крові немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, становить 0,2–0,8 мкг/мл — до 5 % від концентрації МГП у плазмі крові матері. Хоча вплив, певно, незначний, не можна виключити ризик для немовляти. Тому, приймаючи рішення про необхідність грудного вигодовування при застосуванні лікарського засобу Оксапін®, слід враховувати як користь грудного вигодовування, так і потенційний ризик побічних реакцій у немовляти. Якщо дитина знаходиться на грудному вигодовуванні, потрібно стежити за несприятливими ефектами, такими як сонливість і поганий набір маси тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Застосування окскарбазепіну було пов'язано з побічними реакціями, такими як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія, помутніння зору, порушення зору, гіпонатріємія та пригнічений рівень свідомості, особливо на початку лікування або у зв'язку з підбором дозування (частіше під час фази титрування дози). Тому пацієнти повинні проявляти належну обережність при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

У разі монотерапії та додаткової терапії лікування окскарбазепіном починається з клінічно ефективної дози, розділеної на два застосування. Дозу можна збільшити залежно від клінічної відповіді пацієнта. При заміні інших протиепілептичних лікарських засобів на окскарбазепін слід поступово знижувати дозу супутнього протиепілептичного препарату(-ів) на початку застосування окскарбазепіну. Оскільки загальне навантаження на пацієнта протиепілептичними лікарськими засобами збільшується, дози супутніх протиепілептичних препаратів, можливо, потрібно зменшити та/або дозу окскарбазепіну потрібно збільшувати більш повільно.

Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Нижченаведені рекомендації з дозування стосуються всіх пацієнтів у разі відсутності в них порушення функції нирок. Немає потреби контролювати рівень препарату у плазмі крові з метою оптимізації терапії окскарбазепіном.

Проте моніторинг концентрації МГП у плазмі крові слід проводити під час лікування окскарбазепіном, щоб виключити невідповідність режиму лікування або в ситуаціях, коли очікується зміна кліренсу МП, таких як:

- зміни функції нирок (див. «Пацієнти з порушенням функції нирок» нижче);
- вагітність (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакологічні властивості»);
- супутнє застосування препаратів, що стимулюють ферменти печінки (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Доза окскарбазепіну може бути скорегована в ситуаціях, зазначених вище (залежно від концентрації у плазмі крові, що вимірюється через 2–4 години після застосування) для підтримки максимальної концентрації МГП у плазмі крові <35 мг/л. Залежний від маси тіла кліренс МГП (л/год/кг) у дітей є значно вищим, ніж у дорослих.

Таблетки мають лінію поділу і можуть бути розділені на дві половини для того, щоб пацієнту було легше ковтати таблетку. Проте таблетку не можна ділити на дві рівні дози.

Дорослі.

Монотерапія.

Застосування окскарбазепіну слід розпочинати з дози 600 мг/добу (8–10 мг/кг/добу), розділеної на два застосування.

При клінічній необхідності дозу можна збільшити з приблизно тижневими інтервалами не більше ніж на 600 мг на добу від початкової дози для досягнення очікуваного терапевтичного ефекту. Терапевтичні ефекти спостерігаються в діапазоні доз 600–2400 мг на добу.

Є дані, що у пацієнтів, які не отримують у даний час протиепілептичних лікарських засобів, ефективною дозою окскарбазепіну у якості монотерапії є 1200 мг на добу. Однак відомо, що доза 2400 мг на добу є ефективною у більш стійких до лікування пацієнтів, яких переводять на монотерапію окскарбазепіном з інших протиепілептичних лікарських засобів.

У контрольованих умовах стаціонару підвищення дози до 2400 мг на добу було досягнуто протягом 48 годин.

Додаткова терапія.

Застосування окскарбазепіну слід розпочинати з дози 600 мг/добу (8–10 мг/кг/добу), розділеної на два застосування.

При клінічній необхідності дозу можна збільшувати приблизно з тижневими інтервалами не більше ніж на 600 мг на добу від початкової дози для досягнення очікуваного терапевтичного ефекту. Терапевтичні ефекти спостерігаються в діапазоні доз 600–2400 мг на добу.

Є дані, що у пацієнтів, які отримують окскарбазепін у якості додаткової терапії, ефективними є добові дози від 600 до 2400 мг/добу, хоча більшість пацієнтів не була здатна переносити дозу 2400 мг/добу без зменшення дози супутніх протиепілептичних препаратів, головним чином через небажані явища з боку ЦНС.

Не вивчали застосування окскарбазепіну у добових дозах вище 2400 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Особливі рекомендації щодо режиму дозування не потрібні, оскільки терапевтичні дози підбираються індивідуально. Корекція дози рекомендована пацієнтам літнього віку з порушеннями функцій нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

Пацієнти із гіпонатріємією або ризиком гіпонатріємії.

Необхідний ретельний моніторинг рівнів натрію (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Не потрібна корекція режиму дозування для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю. Застосування окскарбазепіну не досліджували у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю. Отже, при лікуванні пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю слід проявляти обережність.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) терапію окскарбазепіном слід розпочинати з половини звичайної початкової дози (300 мг/добу), яку підвищують щонайменше з тижневими інтервалами для досягнення очікуваного терапевтичного ефекту.

При підвищенні дози для пацієнтів з нирковою недостатністю може бути необхідним більш ретельне спостереження.

Діти.

Рекомендовано застосовувати лікарський засіб Оксапін® дітям віком від 6 років, оскільки безпека та ефективність не були належним чином доведені.

При монотерапії та додатковій терапії лікування окскарбазепіном слід розпочинати з дози 8–10 мг/кг/добу, розподіленої на два застосування.

При додатковій терапії терапевтичні ефекти спостерігаються при підтримуючій дозі 30–46 мг/кг/добу, досягнутій протягом двох тижнів. Показано, що цей діапазон доз окскарбазепіну був ефективним та добре переносився дітьми. Терапевтичні ефекти спостерігалися при середній підтримуючій дозі окскарбазепіну біля 30 мг/кг/добу.

При клінічній необхідності доза може збільшуватися з приблизно тижневими інтервалами не більше ніж на 10 мг/кг/добу від початкової дози до максимальної дози 46 мг/кг/добу для досягнення очікуваного терапевтичного ефекту, і її слід досягти протягом двох тижнів.

У всіх категорій пацієнтів (дорослі, пацієнти літнього віку та діти) у разі необхідності можна

застосовувати більш низькі дози препарату.

Діти.

Окскарбазепін не рекомендовано застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки безпека та ефективність не були належним чином доведені.

Передозування.

Були отримані повідомлення про окремі випадки передозування. Максимальна прийнята доза становила приблизно 48000 мг. Усі пацієнти одужали після симптоматичного лікування.

Симптоми

Симптоми передозування можуть включати сонливість, запаморочення, нудоту, блювання, гіперкінезію, стомлюваність, гіпонатріємію, пригнічення дихання, подовження тривалості QT, диплопію, міоз, розмитість зору, атаксію, ністагм, тремор, порушення координації, судоми, головний біль, кому, втрату свідомості, дискінезію, агресію, збудження, сплутаність свідомості, гіпотензію та диспноє.

Лікування

Специфічного антидоту немає. Симптоматичне та підтримуюче лікування слід призначати у разі необхідності. Слід розглянути питання про видалення лікарського засобу шляхом промивання шлунка та/або його інактивації шляхом прийому активованого вугілля.

Рекомендується моніторинг життєвих функцій, при цьому особлива увага приділяється порушенням електролітного балансу, серцевої провідності та дихання.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції, як сонливість, головний біль, запаморочення, двоїння в очах, нудота, блювання та втома, які виникали більше ніж у 10 % пацієнтів.

Категорія частоти визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ — $< 1/1000$); дуже рідко: ($< 1/10000$); невідомо — неможливо встановити з наявних даних.

З боку крові та лімфатичної системи: **нечасто** — лейкопенія; **рідко** — пригнічення кістково-мозкового кровотворення, апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, нейтропенія; **дуже рідко** — тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: **рідко** — анафілактичні реакції; **дуже рідко** — реакції підвищеної чутливості*.

З боку ендокринної системи: **часто** — збільшення маси тіла; **нечасто** — гіпотиреоїдизм.

З боку обміну речовин і харчування: **часто** — гіпонатріємія**; **рідко** — синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (млявість, нудота, запаморочення, зниження осмолярності сироватки (крові), блювання, головний біль, сплутаність свідомості або інші неврологічні ознаки та симптоми), **невідомо** — дефіцит фолієвої кислоти.

З боку психіки: **часто** — збудженість (наприклад знервованість), афективна лабільність, емоційна лабільність, сплутаність свідомості, депресія, апатія.

З боку нервової системи: **дуже часто** — сонливість, головний біль, запаморочення; **часто** — атаксія, тремор, ністагм, порушення уваги, амнезія, розлади мовлення (включаючи дизартрію), частіше під час титрування дози окскарбазепіну.

З боку органів зору: **дуже часто** — диплопія; **часто** — розмитість зображення, порушення зору; **невідомо** — затуманення зору.

З боку органів слуху та рівноваги: **часто** — вертиго.

З боку серцево-судинної системи: **нечасто** — артеріальна гіпертензія; **дуже рідко** — аритмія, атріовентрикулярна блокада.

З боку шлунково-кишкового тракту: **дуже часто** — нудота, блювання; **часто** — діарея, запор, біль у животі; **дуже рідко** — панкреатит і підвищення рівня ліпази та/або амілази.

З боку жовчовивідних шляхів та печінки: **дуже рідко** — гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: **часто** — висипання, облісіння, акне; **нечасто** — кропив'янка; **рідко** — медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзентематозний пустульоз (AGEP-синдром); **дуже рідко** — ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), мультиформна еритема, **ангіоедема**.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: **рідко** — порушення метаболізму кісток (зниження мінеральної щільності кісток, остеопенія, остеопороз, переломи)***; **дуже рідко** — системний червоний вовчак.

Системні порушення та ускладнення у місці введення: **дуже часто** — відчуття підвищеної втомлюваності; **часто** — астенія.

Лабораторні дослідження: **нечасто** — підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази в крові; **рідко** — зниження рівня Т4 (клінічна значущість незрозуміла).

Травми, інтоксикації і ускладнення маніпуляцій: **нечасто** — падіння.

*Реакції підвищеної чутливості (включаючи мультиорганну гіперчутливість), які характеризуються такими особливостями як висипання та гарячка. При їх розвитку можливі порушення інших органів або систем, таких як кровоносна та лімфатична системи (наприклад еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфаденопатія, спленомегалія), печінка (наприклад відхилення від норми результатів функціональних печінкових проб, гепатит), м'язи та суглоби (наприклад набряки у ділянці суглобів, міалгія, артралгія), нервова система (наприклад печінкова енцефалопатія), нирки (наприклад протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність), легені (наприклад диспное, набряк легенів, астма, бронхоспазм, інтерстиціальне захворювання легенів), ангіоневротичний набряк.

** Вміст натрію у сироватці крові менше 125 ммоль/л спостерігається у 2,7 % пацієнтів, які лікуються окскарбазепіном. У більшості випадків гіпонатріємія протікає без симптомів та не потребує лікування. Дуже рідко гіпонатріємія асоційована з такими ознаками та симптомами як судоми, енцефалопатія, пригнічений рівень свідомості, сплутаність свідомості (додаткові небажані ефекти зазначені також у розділі «Порушення з боку нервової системи»), порушення зору (наприклад нечіткість зору), гіпотиреоїдизм, блювання та нудота. Зниження рівню натрію у сироватці крові в основному трапляється у перші три місяці терапії окскарбазепіном, хоча були деякі випадки, коли дане ускладнення виникало після одного року від початку терапії.

*** Порушення метаболізму у кістковій тканині спостерігалось у пацієнтів, які отримували тривалу терапію окскарбазепіном. Механізм, за допомогою якого окскарбазепін впливає на метаболізм кісток, визначений не був.

Діти

Загалом профіль безпеки у дітей був подібним до такого профілю у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІСКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/
SP-289 (A), RISCO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата останнього перегляду.