

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carzenio, 600 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg okskarbazepiny (*Oxcarbazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnoróżowe, owalne, obustronnie lekko wypukłe tabletki (długości 18,5-18,7 mm i szerokości 8,0-8,2 mm) z linią podziału po obu stronach, z wyciśniętym symbolem TF/TF na jednej stronie i CG/CG na drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Okskarbazepina jest wskazana w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi lub bez wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

Okskarbazepina jest wskazana do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dawkowanie*

Stosowanie okskarbazepiny w monoterapii i w leczeniu skojarzonym rozpoczyna się od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę tę można zwiększać w zależności od uzyskanej klinicznej odpowiedzi pacjenta. Jeśli okskarbazepina ma zastąpić inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, dawkę dotychczas stosowanego przeciwpadaczkowego produktu (produktów) leczniczego należy zmniejszać stopniowo od momentu rozpoczęcia leczenia okskarbazepiną. W leczeniu skojarzonym może być konieczne zmniejszenie dawki innego jednocześnie stosowanego przeciwpadaczkowego produktu (produktów) leczniczego i (lub) wolniejsze zwiększanie dawki okskarbazepiny, gdyż zwiększa się całkowite obciążenie pacjenta przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Okskarbazepinę w postaci zawiesiny doustnej i w postaci tabletek powlekanych można stosować wymiennie w równoważnych dawkach.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do wszystkich pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.2). Kontrolowanie stężenia leku w osoczu nie jest konieczne do optymalizacji wyników leczenia okskarbazepiną.

## Dorośli

### *Monoterapia*

Leczenie okskarbazepiną należy rozpocząć od dawki 600 mg/dobę (8-10 mg/kg mc./dobę), podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać maksymalnie o 600 mg/dobę w odstępach około tygodnia, aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekt leczniczy obserwuje się po podaniu dawek od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Kontrolowane badania dotyczące monoterapii u pacjentów nieotrzymujących w tym czasie przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazały skuteczność dawki 1200 mg/dobę; jednak dawka 2400 mg/dobę okazała się skuteczna u większej liczby pacjentów z padaczką oporną na leczenie, u których leczenie innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi zmieniono na monoterapię okskarbazepiną.

W kontrolowanych warunkach szpitalnych dawkę zwiększano do 2400 mg/dobę w ciągu 48 godzin.

### *Leczenie skojarzone*

Leczenie okskarbazepiną należy rozpocząć od dawki 600 mg/dobę (8-10 mg/kg mc./dobę), podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać maksymalnie o 600 mg/dobę w odstępach około tygodnia, aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekt leczniczy obserwuje się po podaniu dawek od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

W kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia wspomagającego wykazano skuteczność dobowych dawek od 600 do 2400 mg/dobę, chociaż większość pacjentów nie tolerowała dawki 2400 mg/dobę bez zmniejszenia dawki innych jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, głównie z powodu działań niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy. Dawki dobowe większe niż 2400 mg/dobę nie były przedmiotem systematycznych badań klinicznych.

## Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”). Dawkowanie u pacjentów z ryzykiem hiponatremii, patrz punkt 4.4.

## Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania okskarbazepiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

## Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) leczenie okskarbazepiną należy rozpoczynać od połowy zwykle stosowanej dawki początkowej (300 mg/dobę) i zwiększać ją w odstępach co najmniej tygodniowych aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Zwiększanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wymagać bardziej wnikliwej obserwacji.

## Dzieci i młodzież

W monoterapii i w leczeniu wspomagającym dawka początkowa okskarbazepiny powinna wynosić 8-10 mg/kg mc./dobę i być podawana w dwóch dawkach podzielonych. Mediana skutecznej dawki podtrzymującej w leczeniu skojarzonym wynosiła około 30 mg/kg mc./dobę. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększać w odstępach około tygodnia maksymalnie o 10 mg/kg mc./dobę, zaczynając od dawki początkowej, do maksymalnej dawki 46 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 5.2).

Okskarbazepinę należy stosować u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem około 230 dzieci

w wieku poniżej 6 lat (dolna granica wieku 1 miesiąc). Nie zaleca się stosowania okskarbazepiny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, gdyż nie wykazano dostatecznie jej bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

Wszystkie powyższe zalecenia dotyczące dawkowania (u dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci) ustalono na podstawie dawek stosowanych w badaniach klinicznych dla wszystkich grup wiekowych. Jednak tam, gdzie jest to właściwe, można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej.

#### *Sposób stosowania*

##### *Podanie doustne*

Okskarbazepinę można przyjmować niezależnie od posiłków.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania dotyczą wszystkich pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.2). Kontrolowanie stężenia leku w osoczu nie jest konieczne do optymalizacji wyników leczenia okskarbazepiną.

Linia podziału na tabletkach umożliwia przełamywanie na dwie części w celu ułatwienia pacjentowi połknięcia. Jednak przełamanie tabletki nie zapewnia podziału na dwie równe dawki. Dla dzieci, które nie potrafią połykać tabletek lub którym nie można podać zalecanej dawki stosując tabletki, dostępna jest okskarbazepina w postaci zawiesiny doustnej.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nadwrażliwość

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano reakcje nadwrażliwości klasy I (natychmiastowe), w tym wysypkę, świąd, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i przypadki anafilaksji. Istnieją doniesienia o przypadkach anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego dotyczącego krtani, głośni, warg i powiek po podaniu pierwszej lub kolejnych dawek okskarbazepiny. Jeśli takie reakcje wystąpią u pacjenta po leczeniu okskarbazepiną, należy przerwać stosowanie leku i rozpocząć alternatywne leczenie.

Pacjentów, którzy wykazywali reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, należy poinformować o możliwości wystąpienia u około 25-30% z nich reakcji nadwrażliwości (np. ciężkich reakcji skórnych) na okskarbazepinę (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości, w tym wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić także u pacjentów bez nadwrażliwości na karbamazepinę w wywiadzie. Reakcje takie mogą dotyczyć skóry, wątroby, krwi i układu chłonnego lub innych narządów, albo każdego z nich osobno, albo jednocześnie w kontekście reakcji ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.8). Ogólnie, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na reakcje nadwrażliwości, okskarbazepinę należy natychmiast odstawić.

#### Odczyny skórne

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu ciężkich odczynów skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespołu Lyella) oraz rumienia wielopostaciowego w związku z zastosowaniem okskarbazepiny. Pacjenci, u których wystąpią ciężkie odczyny skórne, mogą wymagać hospitalizacji, gdyż stany te mogą zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Przypadki tych zdarzeń związanych ze stosowaniem okskarbazepiny występowały zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do ich wystąpienia wynosiła 19 dni. Opisano kilka pojedynczych przypadków nawrotu ciężkich reakcji skórnych po ponownym podaniu okskarbazepiny. Pacjentów, u których wystąpi

reakcja skórna po podaniu okskarbazepiny, należy szybko zbadać i natychmiast odstawić lek, chyba że wysypka jednoznacznie nie ma związku z jego stosowaniem. W przypadku przerwania leczenia należy rozważyć zastąpienie okskarbazepiny innym lekiem przeciwpadaczkowym w celu uniknięcia napadów padaczkowych z odstawienia. Podawania okskarbazepiny nie należy wznawiać u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

#### Allel HLA-B\*1502 u pacjentów w populacji chińskiej, tajskiej oraz innej azjatyckiej

Wykazano, że u leczonych karbamazepiną osób pochodzenia chińskiego (z grupy etnicznej Han) lub tajskiego występowanie allelu *HLA-B\*1502* jest silnie powiązane z ryzykiem rozwoju ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson Syndrome*). Okskarbazepina ma podobną strukturę chemiczną do karbamazepiny, możliwe więc, że ryzyko rozwoju SJS występuje także u tych pacjentów leczonych okskarbazepiną. Sugerują to również niektóre dane uzyskane dla okskarbazepiny. Allel *HLA-B\*1502* występuje u około 10% przedstawicieli populacji chińskiej Han i tajskiej. Jeśli to możliwe, pacjenci z tych grup etnicznych przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub pochodną chemicznie substancją czynną powinni zostać przebadani na obecność tego allelu. Jeśli wynik testu będzie dodatni, można rozważyć zastosowanie produktu Carzenio, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższą ryzyko. Ze względu na powszechne występowanie tego allelu w pozostałych azjatyckich populacjach (np. u ponad 15% mieszkańców Filipin i Malezji), należy rozważyć przeprowadzenie testów genetycznych na obecność allelu *HLA-B\*1502* w tych populacjach. Częstość występowania allelu *HLA-B\*1502* jest nieistotna u osób np. pochodzenia europejskiego, afrykańskiego, hiszpańskiego, japońskiego oraz koreańskiego (<1%).

#### Allel HLA-A\*3101 w populacji europejskiej oraz u Japończyków

Niektóre dane sugerują związek między obecnością allelu *HLA-A\*3101* i zwiększonym ryzykiem wywołanych przez karbamazepinę niepożądanych reakcji skórnych, włączając SJS, TEN, osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS –*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) lub mniej uciążliwą ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. AGEPS –*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) oraz wysypkę grudkowo-plamistą u osób pochodzenia europejskiego lub Japończyków.

Częstość występowania allelu *HLA-A\*3101* różni się znacząco między poszczególnymi grupami etnicznymi. W populacji europejskiej wynosi od 2 do 5%, a u Japończyków około 10%.

U osób pochodzenia europejskiego obecność allelu *HLA-A\*3101* może zwiększać ryzyko reakcji skórnych (głównie łżejszych) z 5% w ogólnej populacji do 26%, podczas gdy brak tego allelu może zmniejszyć powyższe ryzyko z 5 do 3,8%.

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać przeprowadzanie badań przesiewowych na obecność allelu *HLA-A\*3101* przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub jej pochodnymi.

Jeśli u pacjenta pochodzenia europejskiego lub japońskiego stwierdzono obecność allelu *HLA-A\*3101*, można rozważyć zastosowanie karbamazepiny lub jej pochodnych, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

#### Hiponatremia

U najwyżej 2,7% pacjentów leczonych okskarbazepiną stężenie sodu w surowicy wynosiło poniżej 125 mmol/l, było zazwyczaj bezobjawowe i nie wymagało zmiany leczenia. Badania kliniczne wykazały, że stężenie sodu w surowicy powracało do normy po zmniejszeniu dawki okskarbazepiny, jej odstawieniu lub po zastosowaniu zachowawczego leczenia (np. ograniczonego przyjmowania płynów). U pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami nerek przebiegającymi z małym stężeniem sodu lub u pacjentów leczonych jednocześnie produktami zmniejszającymi stężenie sodu (np. lekami moczopędnymi, desmopresyną), a także niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. indometacyną), przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy. Oznaczenie to należy następnie powtórzyć po upływie około 2 tygodni, potem co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia lub w razie wskazań klinicznych. Te czynniki ryzyka mogą dotyczyć głównie pacjentów w podeszłym wieku. Takie same zasady kontroli stężenia sodu w surowicy należy zastosować u pacjentów leczonych okskarbazepiną podczas wprowadzania leków zmniejszających stężenie sodu. Ogólnie, jeśli podczas leczenia okskarbazepiną wystąpią objawy kliniczne wskazujące na hiponatremię (patrz punkt 4.8), należy rozważyć oznaczenie stężenia sodu w surowicy. U innych pacjentów ocena stężenia sodu w surowicy może być częścią rutynowych badań laboratoryjnych.

U wszystkich pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością serca należy regularnie kontrolować masę ciała w celu określenia stopnia retencji płynów. W przypadku zatrzymania płynów lub pogorszenia się wydolności serca, należy skontrolować stężenie sodu w surowicy. W razie stwierdzenia hiponatremii istotnym przeciwdziałaniem jest ograniczenie podaży wody. Ponieważ okskarbazepina może bardzo rzadko powodować zaburzenia przewodzenia w sercu, stan pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami przewodzenia (np. z blokiem przedsionkowo-komorowym, zaburzeniami rytmu serca) należy uważnie monitorować.

#### Czynność wątroby

Opisywano bardzo rzadkie przypadki zapalenia wątroby, które w większości przypadków ustępowało. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zdarzenia dotyczącego wątroby, należy ocenić czynność tego narządu i rozważyć przerwanie stosowania okskarbazepiny.

#### Odczyny hematologiczne

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu bardzo rzadko donoszono o przypadkach agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej i pancytopenii u pacjentów leczonych okskarbazepiną (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi jakikolwiek objaw znaczącego zahamowania czynności szpiku kostnego, należy rozważyć przerwanie leczenia.

#### Zachowania samobójcze

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach opisywano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka w przypadku okskarbazepiny.

Dlatego pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia się do lekarza, jeśli wystąpią myśli lub zachowania samobójcze.

#### Hormonalne środki antykoncepcyjne

Pacjentki w wieku rozrodczym należy ostrzec, że jednocześnie stosowana okskarbazepina może spowodować nieskuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia okskarbazepiną zaleca się stosowanie innych, niehormonalnych metod antykoncepcji.

#### Alkohol

Ze względu na możliwość addytywnego działania uspokajającego należy zachować ostrożność w przypadku spożywania alkoholu podczas leczenia okskarbazepiną.

#### Odstawienie leku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, okskarbazepinę należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania możliwości zwiększenia częstości napadów padaczkowych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Indukcja enzymów

Okskarbazepina i jej farmakologicznie czynny metabolit (monohydroksypochozna, MHD) są słabymi induktorami *in vitro* i *in vivo* enzymów CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P450, odpowiedzialnych za metabolizm bardzo wielu leków, np. leków immunosupresyjnych (takich jak cyklosporyna, takrolimus), doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz niżej) oraz niektórych innych leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepiny), powodując zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu

(patrz poniższa tabela podsumowująca wyniki uzyskane dla innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych).

W warunkach *in vitro* okskarbazepina i MHD są słabymi induktorami UDP-glukuronylotransferaz (wpływ na poszczególne enzymy tej grupy nie jest znany). Dlatego *in vivo* okskarbazepina i MHD mogą wywierać mało istotny indukujący wpływ na metabolizm produktów leczniczych, eliminowanych głównie przez sprzężanie z udziałem UDP-glukuronylotransferaz. Na początku leczenia okskarbazepiną lub podczas zmiany jej dawki uzyskanie nowego poziomu indukcji może trwać 2 do 3 tygodni.

W razie przerwania leczenia okskarbazepiną może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie przyjmowanych leków, a decyzję o tym należy podjąć na podstawie monitorowania stanu klinicznego pacjenta i (lub) stężeń leków w osoczu. Indukcja prawdopodobnie stopniowo zmniejszy się w ciągu 2 do 3 tygodni po przerwaniu leczenia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: Wykazano, że okskarbazepina ma wpływ na dwa składniki doustnych środków antykoncepcyjnych - etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG). Średnie wartości AUC dla EE i LNG zmniejszyły się odpowiednio o 48-52% i 32-52%. Z tego względu okskarbazepina może zmniejszać skuteczność jednocześnie stosowanych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.4). Należy stosować inną skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

#### Zahamowanie aktywności enzymów

Okskarbazepina i MHD hamują aktywność CYP2C19. Dlatego możliwe są interakcje podczas jednoczesnego podawania dużych dawek okskarbazepiny z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoiny). Stężenia fenytoiny w osoczu zwiększyły się maksymalnie o 40%, gdy okskarbazepinę podawano w dawkach większych niż 1200 mg/dobę (patrz niżej tabela podsumowująca wyniki uzyskane dla innych leków przeciwdrgawkowych). W takim wypadku może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanej fenytoiny (patrz punkt 4.2).

#### Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

W badaniach klinicznych oceniano możliwość interakcji między okskarbazepiną a innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi. Wpływ tych interakcji na średnie wartości AUC i  $C_{min}$  podsumowano w poniższej tabeli.

#### *Podsumowanie interakcji przeciwpadaczkowych produktów leczniczych z okskarbazepiną*

| Jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy | Wpływ okskarbazepiny na lek przeciwpadaczkowy<br>Stężenie                                | Wpływ leku przeciwpadaczkowego na MHD<br>Stężenie |
|--|--|---|
| Karbamazepina                                | Zmniejszenie o 0-22%<br>(zwiększenie o 30% stężenia epoksydowej pochodnej karbamazepiny) | Zmniejszenie o 40%                                |
| Klobazam                                     | Nie zbadano  | Bez wpływu  |
| Felbamat                                     | Nie zbadano  | Bez wpływu  |
| Lamotrygina                                  | Nieznaczone zmniejszenie*  | Bez wpływu  |
| Fenobarbital                                 | Zwiększenie o 14-15%   | Zmniejszenie o 30-31%                             |
| Fenytoina                                    | Zwiększenie o 0-40%  | Zmniejszenie o 29-35%                             |
| Kwas walproinowy                             | Bez wpływu   | Zmniejszenie o 0-18%                              |

\* Wstępne wyniki wskazują, że okskarbazepina może zmniejszać stężenia lamotryginy, co może mieć znaczenie u dzieci, ale możliwość interakcji z okskarbazepiną okazała się mniejsza niż w przypadku jednocześnie stosowanych leków, które są induktorami enzymów (karbamazepiną, fenobarbitem i fenytoiną).

Wykazano, że silne induktory enzymów cytochromu P450 (tj. karbamazepina, fenytoina i fenobarbital) zmniejszają u dorosłych stężenie MHD w osoczu (o 29-40%). U dzieci w wieku od 4 do 12 lat podanie jednego z trzech leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy zwiększało klirens MHD o około 35% w porównaniu do monoterapii. Leczenie skojarzone okskarbazepiną i lamotryginą wiązało się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (nudności, senności, zawrotów i bólu głowy). Gdy jeden lub kilka leków przeciwpadaczkowych podaje się jednocześnie z okskarbazepiną, należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawki i (lub) kontrolowanie stężenia leku w osoczu, zwłaszcza u dzieci leczonych jednocześnie lamotryginą.

W przypadku okskarbazepiny nie obserwowano autoindukcji.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Cymetydyna, erytromycyna, wiloksazyna, warfaryna i dekstropropoksyfen nie wpływały na farmakokinetykę MHD.

Interakcja między okskarbazepiną a inhibitorami monoamino oksydazy (MAO) jest teoretycznie możliwa ze względu na podobieństwo budowy chemicznej okskarbazepiny i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

W badaniach klinicznych, do których włączono pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji.

Skojarzenie litu i okskarbazepiny może nasilać toksyczne działania na układ nerwowy.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

#### *Ogólne ryzyko związane z padaczką i z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi*

Wykazano, że u potomstwa kobiet chorujących na padaczkę występowanie wad rozwojowych jest dwa do trzech razy częstsze niż w populacji ogólnej (w której wskaźnik wynosi 3%). W populacji osób leczonych częstsze występowanie wad rozwojowych odnotowano w związku z terapią wieloma lekami, jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu odpowiedzialne jest za to leczenie i (lub) choroba.

Nie wolno przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego, gdyż nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

#### *Ryzyko związane z okskarbazepiną*

Dane kliniczne dotyczące ekspozycji podczas ciąży są wciąż niewystarczające, aby ocenić działanie teratogenne okskarbazepiny. W badaniach na zwierzętach obserwowano zwiększenie śmiertelności zarodka, opóźnienia wzrostu oraz wady rozwojowe po podaniu dawek toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Należy wziąć pod uwagę następujące informacje:

- Jeśli kobieta leczona okskarbazepiną zajdzie w ciążę lub planuje ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć konieczność leczenia. Należy stosować minimalne dawki skuteczne oraz monoterapię, jeśli tylko to możliwe, zwłaszcza w pierwszych trzech miesiącach ciąży.
- Pacjentkom należy udzielić porady odnośnie zwiększonego ryzyka wad rozwojowych oraz zapewnić możliwość wykonania badań prenatalnych.
- W czasie ciąży nie wolno przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego okskarbazepiną, gdyż nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

#### *Monitorowanie i profilaktyka*

Leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do powstania niedoboru kwasu foliowego, co może prowadzić do wystąpienia nieprawidłowości rozwoju płodu. Zarówno przed ciążą, jak i w trakcie ciąży zaleca się suplementację kwasu foliowego. Ponieważ nie dowiedziono skuteczności takiej suplementacji, pacjentkom (nawet tym, które przyjmują uzupełniające dawki kwasu foliowego) należy zaproponować wykonanie diagnostycznych badań prenatalnych.

Dane uzyskane od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że stężenie w osoczu czynnego metabolitu okskarbazepiny - pochodnej 10-monohydroksylowej (MHD), może stopniowo zmniejszać się w czasie ciąży. Zaleca się uważne monitorowanie klinicznej odpowiedzi na leczenie kobiet w ciąży, które otrzymują okskarbazepinę, aby upewnić się, że utrzymana jest odpowiednia kontrola napadów padaczkowych. Należy rozważyć śledzenie zmian stężenia MHD w osoczu. Jeśli dawka produktu leczniczego była zwiększana w czasie ciąży, można również rozważyć kontrolowanie stężenia MHD w osoczu po porodzie.

#### *U noworodka*

Opisywano zaburzenia krwawienia u noworodków, wywołane przez leki przeciwpadaczkowe. Dla ostrożności należy podawać witaminę K<sub>1</sub>, jako środek zapobiegawczy, zarówno matce przez kilka ostatnich tygodni ciąży, jak i noworodkowi.

#### Karmienie piersią

Okskarbazepina i jej czynny metabolit (MHD) przenikają do mleka kobiecego. Ustalono, że stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi dla obu substancji 0,5. Nieznany jest wpływ okskarbazepiny na niemowlę karmione piersią, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania okskarbazepiny.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Stosowanie okskarbazepiny wiąże się z występowaniem reakcji niepożądanych, takich jak zawroty głowy lub senność (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentów należy poinformować, że ich fizyczna i (lub) umysłowa sprawność, konieczna do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów, może być zaburzona.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi są senność, bóle głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty i uczucie zmęczenia, które występują u ponad 10% pacjentów.

Profil działań niepożądanych, sklasyfikowanych według układów i narządów, opracowano na podstawie danych z badań klinicznych, w których działania niepożądane określono jako związane z działaniem okskarbazepiny. Ponadto wzięto pod uwagę klinicznie istotne doniesienia dotyczące działań niepożądanych uzyskane w programach leczenia indywidualnego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> |   |
|---|---|
| Niezbyt często                            | leukopenia  |
| Bardzo rzadko                             | małopłytkowość  |
| Częstość nieznana                         | zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |   |
| Bardzo rzadko                             | nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość wielonarządowa) przejawiająca się wysypką, gorączką. Może to dotyczyć innych narządów lub układów, takich jak krew i układ chłonny (np. eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, |



|  |  |
|--|--|
|  | limfadenopatia, powiększenie śledziony), wątroba (np. nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby), mięśnie i stawy (np. obrzęk stawów, bóle mięśni, bóle stawów), układ nerwowy (np. encefalopatia wątrobowa), nerki (np. białkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek), płuca (np. duszność, obrzęk płuc, astma, skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc), obrzęk naczynioruchowy |
| Częstość nieznaną  | reakcje anafilaktyczne   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>               |  |
| Często   | hiponatremia   |
| Bardzo rzadko  | hiponatremia, z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak napady drgawkowe, splątanie, zaburzenia świadomości, encefalopatia (dalsze działania niepożądane, patrz również „Zaburzenia układu nerwowego”), zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie), wymioty, nudności*   |
| Częstość nieznaną  | niedoczynność tarczycy   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                             |  |
| Często   | stan splątania, depresja, apatia, pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                       |  |
| Bardzo często  | senność, bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego   |
| Często   | ataksja, drżenie, oczopląs, zaburzenia uwagi, niepamięć  |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                    |  |
| Bardzo często  | podwójne widzenie  |
| Często   | niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                        |  |
| Często   | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                  |  |
| Bardzo rzadko  | zaburzenia rytmu serca, blok przedsionkowo-komorowy  |
| <b>Zaburzenia naczyń</b>                                 |  |
| Częstość nieznaną  | nadciśnienie tętnicze  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |  |
| Bardzo często  | nudności, wymioty  |
| Często   | biegunka, zaparcie, ból brzucha  |
| Bardzo rzadko  | zapalenie trzustki i (lub) zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |  |
| Bardzo rzadko  | zapalenie wątroby  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |  |
| Często   | wysypka, łysienie, trądzik   |
| Niezbyt często   | pokrzywka  |
| Bardzo rzadko  | obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |
| Bardzo rzadko  | układowy toczeń rumieniowaty   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |  |
| Bardzo często  | uczucie zmęczenia  |
| Często   | osłabienie   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |  |
| Niezbyt często   | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi   |
| Częstość nieznaną  | zmniejszenie stężenia tyroksyny (o niejasnym znaczeniu klinicznym)   |

\* Podczas stosowania okskarbazepiny bardzo rzadko może rozwinąć się klinicznie istotna hiponatremia (stężenie sodu <125 mmol/l). Zdarzało się to na ogół w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, chociaż u niektórych pacjentów stężenie sodu poniżej 125 mmol/l wystąpiło po raz pierwszy po ponad 1 roku od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).

## **Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz przypadków literaturowych (częstość nieznaną)**

Następujące działania niepożądane notowane w okresie po wprowadzeniu okskarbazepiny do obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych i danych literaturowych. Ponieważ działania te zgłaszane dobrowolnie pochodzą od nieznaną liczebnie populacji i nie można wiarygodnie oszacować ich częstości, częstość określono jako nieznaną. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS).

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP).

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Istnieją doniesienia o zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie i złamaniach u pacjentów długotrwale leczonych okskarbazepiną. Mechanizm wpływu okskarbazepiny na metabolizm kości nie został poznany.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Opisano pojedyncze przypadki przedawkowania. Maksymalna przyjęta dawka wynosiła około 24 000 mg. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia po zastosowaniu leczenia objawowego. Do objawów przedawkowania należą senność, zawroty głowy, nudności, wymioty, hiperkinezy, hiponatremia, ataksja i oczopląs. Nie istnieje swoista odtrutka. W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy rozważyć usunięcie leku przez płukanie żołądka i (lub) jego inaktywację przez podanie węgla aktywnego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu.  
Kod ATC: N03AF02

#### Mechanizm działania

Działanie farmakologiczne okskarbazepiny wywierane jest głównie przez metabolit (MHD) okskarbazepiny, patrz punkt 5.2. Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest głównie na blokadzie wrażliwych na napięcie kanałów sodowych, co powoduje stabilizację nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Ponadto zwiększone przewodnictwo potasu i modulacja aktywowanych przez wysokie napięcie kanałów wapniowych

może także przyczyniać się do przeciwdrgawkowego działania leku. Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji z neuroprzebieżnikiem w mózgu lub miejscami receptorowymi modulatora.

### Działania farmakodynamiczne

U zwierząt okskarbazepina i jej czynny metabolit (MHD) są silnymi i skutecznymi lekami przeciwdrgawkowymi. Związki te chroniły gryzonie przed uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi i (w mniejszym stopniu) napadami klonicznymi oraz eliminowały lub zmniejszały częstotliwość ciągle nawracających napadów częściowych u makaków z implantami z glinu. Nie obserwowano osłabienia działania przeciwdrgawkowego w leczeniu napadów padaczkowych toniczno-klonicznych, gdy okskarbazepina lub MHD podawane były codziennie myszom i szczurom przez, odpowiednio, 5 dni lub 4 tygodnie.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym tabletek z okskarbazepiną lek jest całkowicie wchłaniany i podlega w dużym stopniu przemianie do farmakologicznie czynnego metabolitu (MHD).

Po jednorazowym podaniu na czczo tabletek z okskarbazepiną w dawce 600 mg zdrowym ochotnikom płci męskiej średnia wartość  $C_{max}$  MHD wynosiła 34  $\mu\text{mol/l}$ , a odpowiednia mediana  $t_{max}$  wynosiła 4,5 godziny.

W badaniu bilansu masy wykazano, że u ludzi zaledwie 2% całkowitej radioaktywności w osoczu stanowiła okskarbazepina w postaci niezmienionej, około 70% MHD, a pozostałość odpowiadała mniej istotnym, wtórnym metabolitom, które były szybko wydalane.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania okskarbazepiny, dlatego produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji MHD wynosi 49 litrów.

Około 40% MHD wiąże się z białkami surowicy, głównie albuminami. W zakresach terapeutycznych wiązanie to jest niezależne od stężenia w surowicy. Okskarbazepina i MHD nie wiążą się z kwaśną alfa-1-glikoproteiną.

Okskarbazepina i MHD przenikają przez łożysko. W jednym przypadku stwierdzono podobne stężenia leku u matki i noworodka.

### Metabolizm

Okskarbazepina podlega szybkiej przemianie przez enzymy cytozolowe wątroby do MHD, który jest głównie odpowiedzialny za działanie farmakologiczne okskarbazepiny. MHD jest dalej metabolizowany przez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Niewielkie ilości (4% dawki) są utleniane do farmakologicznie nieczynnego metabolitu (pochodna 10,11-dihydroksy, DHD).

### Wydalenie

Okskarbazepina jest wydalana z organizmu głównie w postaci metabolitów, przeważnie przez nerki. Ponad 95% dawki pojawia się w moczu, w tym mniej niż 1% jako niezmieniona okskarbazepina. Z kałem wydalana jest mniej niż 4% podanej dawki. Około 80% dawki wydalane jest w moczu albo w postaci glukuronidów MHD (49%), albo jako niezmieniony MHD (27%), podczas gdy nieaktywny DHD stanowi około 3%, a 13% dawki to okskarbazepina w postaci sprzężonej.

Okskarbazepina jest szybko usuwana z osocza. Jej pozorny okres półtrwania wynosi od 1,3 do 2,3 godziny, zaś pozorny okres półtrwania MHD w osoczu wynosi średnio  $9,3 \pm 1,8$  godziny.

### Liniowość lub nielineowość

U pacjentów otrzymujących okskarbazepinę dwa razy na dobę stężenie MHD osiąga stan stacjonarny w osoczu w ciągu 2-3 dni. W stanie stacjonarnym farmakokinetyka MHD ma charakter liniowy, wykazuje proporcjonalność w zakresie dawek od 300 do 2400 mg/dobę.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Farmakokinetykę i metabolizm okskarbazepiny oraz MHD oceniano u zdrowych ochotników i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniu jednorazowej doustnej dawki 900 mg. Lekkie i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na farmakokinetykę okskarbazepiny i MHD. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Istnieje liniowa zależność między klirensiem kreatyniny a klirensiem nerkowym MHD. Gdy okskarbazepina podawana jest w pojedynczej dawce 300 mg, okres półtrwania MHD w fazie eliminacji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) wydłuża się o 60-90% (16 do 19 godzin) przy dwukrotnym zwiększeniu wartości AUC w porównaniu z analogicznymi wartościami u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (10 godzin).

#### *Dzieci*

Farmakokinetykę okskarbazepiny oceniano w badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących lek w dawce od 10 do 60 mg/kg mc./dobę. Klirens MHD obliczany w oparciu o masę ciała zmniejsza się u dzieci wraz z wiekiem i zwiększeniem masy ciała, zbliżając się do wartości obserwowanych u dorosłych. Średni klirens obliczany w oparciu o masę ciała u dzieci w wieku 4 do 12 lat jest średnio o 40% większy niż analogiczne wartości u pacjentów dorosłych. Z tego względu uważa się, że ekspozycja na MHD u tych dzieci stanowi 2/3 ekspozycji u pacjentów dorosłych leczonych podobną dawką w przeliczeniu na kg masy ciała. Wraz ze zwiększaniem się masy ciała pacjenta, u dzieci w wieku 13 lat i starszych MHD w przeliczeniu na kg masy ciała powinien osiągnąć wartości obserwowane u pacjentów dorosłych.

#### *Pacjentki w ciąży*

Dane uzyskane od niewielkiej liczby kobiet wskazują, że stężenie MHD w osoczu może stopniowo zmniejszać się w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Po podaniu okskarbazepiny w dawce pojedynczej (300 mg) oraz w dawkach wielokrotnych (600 mg/dobę) ochotnikom w podeszłym wieku (60-82 lata) maksymalne stężenia w osoczu oraz wartości AUC dla MHD były o 30%-60% większe niż wartości uzyskane u młodszych ochotników (18-32 lata). Porównanie klirensu kreatyniny u ochotników młodszych i w podeszłym wieku wskazuje, że różnice między grupami wynikały ze związanego z wiekiem zmniejszenia wartości klirensu kreatyniny. Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania nie są konieczne, gdyż dawki terapeutyczne są dostosowywane indywidualnie.

#### *Płeć*

Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce związanych z płcią u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, badań bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności okskarbazepiny i jej farmakologicznie czynnego metabolitu (monohydroksypochovej, MHD) nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie nefrotoksyczne obserwowane w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów nie zostało stwierdzone w badaniach na psach i myszach. Wobec braku doniesień o występowaniu podobnych zmian u ludzi, kliniczne znaczenie wyników badań na szczurach pozostaje nieznane.

Badania nad pobudzeniem układu odpornościowego myszy wykazały, że MHD (i w mniejszym stopniu okskarbazepina) mogą wywoływać opóźnioną reakcję nadwrażliwości.

Badania na zwierzętach wykazały zwiększenie umieralności zarodków oraz opóźnienie rozwoju przed- i (lub) pourodzeniowego po podaniu dawek toksycznych dla matki. Obserwowano zwiększenie liczby wad rozwojowych u płodów szczura w jednym z ośmiu badań dotyczących toksycznego działania leku na zarodek, w których badano okskarbazepinę lub farmakologicznie czynny metabolit (MHD). Wyniki te uzyskano stosując dawki toksyczne dla matki (patrz punkt 4.6).

W badaniach działania rakotwórczego okskarbazepina wywoływała nowotwory wątroby (szczury i myszy), nowotwory jąder i narządów płciowych żeńskich (szczury). Pojawienie się nowotworów wątroby było najprawdopodobniej skutkiem indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie to, choć nie może być wykluczone, jest jednak słabe lub nie występuje u pacjentów leczonych okskarbazepiną. Nowotwory jąder mogły mieć związek ze zwiększonymi stężeniami hormonu luteinizującego. Ze względu na brak takiego zwiększenia u ludzi uważa się, że rozwój tego typu nowotworów u szczurów nie ma znaczenia klinicznego. W jednym badaniu na szczurach po podaniu MHD obserwowano zależne od dawki zwiększenie liczby ziarniaków w układzie rozrodczym samic (w obrębie szyjki macicy i pochwy). Działania te wystąpiły po uzyskaniu stężeń leku porównywalnych z przewidywanym stężeniem w organizmie człowieka. Mechanizm powstawania tych nowotworów nie został dotychczas wyjaśniony, a zatem znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Hypromeloza  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### Otoczka

Hypromeloza  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 4000  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium

Wielkość opakowań: 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 i (lub) 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.04.2012 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.10.2013 r.