

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karbostad, 150 mg, tabletki powlekane
Karbostad, 300 mg, tabletki powlekane
Karbostad, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 150 mg tabletki powlekana produktu Karbostad zawiera 150 mg okskarbazepiny (*Oxcarbazepinum*).

Każda 300 mg tabletki powlekana produktu Karbostad zawiera 300 mg okskarbazepiny (*Oxcarbazepinum*).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

150 mg: Jasnoszaro-zielone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, grubości około 4,4 mm, długości około 11,1 mm i szerokości około 5,6 mm, z linią podziału po obu stronach i wytłoczonym napisem „150” po jednej stronie linii podziału po jednej stronie tabletki.

300 mg: Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, grubości około 5,4 mm, długości około 15,1 mm i szerokości około 6,6 mm, z linią podziału po obu stronach i wytłoczonym napisem „300” po jednej stronie linii podziału po jednej stronie tabletki.

600 mg: Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, grubości około 7,0 mm, długości około 18,6 mm i szerokości około 8,1 mm, z linią podziału po obu stronach i wytłoczonym napisem „600” po jednej stronie linii podziału po jednej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletkach ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Okskarbazepina jest wskazana w leczeniu napadów częściowych przechodzących lub nie we wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W monoterapii i w leczeniu skojarzonym, leczenie okskarbazepiną rozpoczyna się od dawki skutecznej klinicznie, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę można zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta. Jeśli inne leki przeciwpadaczkowe mają być zastąpione

przez okskarbazepinę, dawkę jednocześnie stosowanego(ych) leku(ów) przeciwpadaczkowego(ych) należy stopniowo zmniejszać po włączeniu terapii okskarbazepiną. W leczeniu skojarzonym, w związku z tym, że całkowite obciążenie pacjenta lekami przeciwpadaczkowymi jest zwiększone, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki jednocześnie stosowanego(ych) leku(ów) przeciwpadaczkowego(ych) i (lub) wolniejszego zwiększania dawki okskarbazepiny (patrz punkt 4.5).

Terapeutyczne monitorowanie leku

Efekt terapeutyczny okskarbazepiny jest wywierany głównie przez aktywny metabolit 10-monohydroksypochodną (MHD) okskarbazepiny (patrz punkt 5).

Monitorowanie stężenia okskarbazepiny lub MHD w osoczu nie jest zalecane rutynowo. Jednak może ono być uzasadnione w sytuacjach, gdy spodziewana jest zmiana w klirensie MHD (patrz punkt 4.4). W takich sytuacjach można dostosować dawkę okskarbazepiny (w oparciu o stężenie w osoczu mierzone 2-4 godziny po przyjęciu dawki), w celu utrzymania maksymalnego stężenia MHD w osoczu na poziomie <35 mg/l.

Dorośli

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa

Leczenie okskarbazepiną należy rozpoczynać od dawki 600 mg na dobę (8 do 10 mg/kg mc. na dobę), w dwóch dawkach podzielonych.

Dawka podtrzymująca

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać maksymalnie o 600 mg na dobę w około jednodobowych odstępach, zaczynając od dawki początkowej, do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej. Działanie terapeutyczne obserwuje się po dawkach od 600 mg na dobę do 2400 mg na dobę.

Badania kontrolowane z lekiem stosowanym w monoterapii u pacjentów nieleczonych aktualnie lekami przeciwpadaczkowymi wykazały skuteczność dawki 1200 mg na dobę. Niemniej jednak u pacjentów bardziej opornych na leczenie, przestawianych z innych leków przeciwpadaczkowych na monoterapię okskarbazepiną, wykazano, że skuteczna jest dawka 2400 mg na dobę.

Maksymalna zalecana dawka

W kontrolowanych warunkach szpitalnych zwiększenie dawki do 2400 mg na dobę osiągnęto w ciągu 48 godzin.

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka początkowa

Leczenie okskarbazepiną należy rozpoczynać od dawki 600 mg na dobę (8 do 10 mg/kg mc. na dobę), podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Dawka podtrzymująca

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać maksymalnie o 600 mg na dobę w około jednodobowych odstępach czasu, zaczynając od dawki początkowej, do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej. Działanie terapeutyczne obserwuje się po dawkach od 600 mg na dobę do 2400 mg na dobę.

Maksymalna zalecana dawka

W kontrolowanym badaniu klinicznym z leczeniem skojarzonym wykazano, że skuteczne są dawki od 600 mg do 2400 mg na dobę, choć większość pacjentów nie tolerowała dawki 2400 mg na dobę bez

zmniejszenia dawek innych, jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, głównie z powodu objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dawki dobowe powyżej 2400 mg na dobę nie były systematycznie oceniane w badaniach klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub starsi)

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ dawki terapeutyczne są dostosowywane indywidualnie. Zmiana dawkowania jest zalecana u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz poniżej informacje na temat dawkowania w niewydolności nerek).

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii jest wymagane ściśle monitorowanie stężenia sodu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Stosowanie okskarbazepiny nie było oceniane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego należy zachować ostrożność, ustalając dawkowanie u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie okskarbazepiną należy rozpocząć od dawki o połowę mniejszej niż zwykła dawka początkowa (300 mg na dobę). Dawkę należy zwiększać w odstępach co najmniej tygodniowych, do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Zwiększanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wymaga staranniejszej obserwacji.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa

W monoterapii i terapii skojarzonej leczenie okskarbazepiną należy zaczynać od dawki 8 do 10 mg/kg mc. na dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Dawka podtrzymująca

Badania w leczeniu skojarzonym wykazały, że dawka podtrzymująca 30-46 mg/kg mc./dobę, osiągnana w ciągu dwóch tygodni, jest skuteczna i dobrze tolerowana przez dzieci. Działanie terapeutyczne obserwowano po średniej dawce podtrzymującej wynoszącej około 30 mg/kg mc. na dobę.

Maksymalna zalecana dawka

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać maksymalnie o 10 mg/kg mc. na dobę w około jednotygodniowych odstępach czasu, zaczynając od dawki początkowej, do maksymalnej dawki 46 mg/kg m.c. na dobę, aby uzyskać pożądaną odpowiedź kliniczną (patrz punkt 5.2).

Okskarbazepina jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących około 230 dzieci w wieku poniżej 6 lat (do 1 miesiąca). Okskarbazepina nie jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat, gdyż skuteczność i bezpieczeństwo leczenia nie zostały odpowiednio potwierdzone.

Wszystkie powyższe zalecenia dotyczące dawkowania (u dorosłych, u osób w podeszłym wieku i u dzieci) zostały oparte na dawkowaniu przebadanym w badaniach klinicznych z udziałem wszystkim grup wiekowych. W uzasadnionych przypadkach można jednak rozważyć zastosowanie mniejszych dawek początkowych.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki mają linię podziału i mogą być przełamane na pół, aby ułatwić połknięcie tabletki przez pacjenta. Niemniej jednak tabletki nie można podzielić na równe dawki. U dzieci, które nie potrafią połykać tabletek lub u pacjentów, u których wymagana dawka nie może być podana przy użyciu tabletek, należy zastosować zawieszinę zawierającą okskarbazepinę do podawania doustnego.

Produkt Karbostad można przyjmować w czasie lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, eslikarbazepinę 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 raportowano reakcje nadwrażliwości typu 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 inne leczenie.

Pacjentów, u których wystąpiły 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 indywidualnie, albo jednocześnie w kontekście reakcji ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.8). Zazwyczaj, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na reakcje nadwrażliwości, produkt Karbostad należy natychmiast odstawić.

Odczynny skórny

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu ciężkich odczynów skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy 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 produktu Karbostad, 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 osób pochodzenia chińskiego (z grupy etnicznej Han) lub tajskiego leczonych karbamazepiną, występowanie allelu HLA-B*1502 jest silnie powiązane z ryzykiem wystąpienia

ciężkich, niepożądanych reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (ang. Steven-Johnson Syndrome, SJS) oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN). Okskarbazepina ma podobną budowę chemiczną do karbamazepiny, możliwe więc, że ryzyko wystąpienia SJS/TEN istnieje 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. Jeżeli jest możliwe, pacjenci z tych grup etnicznych przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną czy pochodną chemicznie substancją czynną, powinni zostać przebadani na obecność tego allelu. Jeżeli wynik testu w kierunku allelu HLA-B*1502 będzie dodatni, można rozważyć zastosowanie okskarbazepiny, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższą ryzyko.

Ze względu na powszechne występowanie tego allelu w pozostałych azjatyckich populacjach (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%).

Częstości występowania allelu odpowiada odsetkowi chromosomów z danym allelem w konkretnej populacji. Ponieważ u każdej osoby występują dwie kopie każdego chromosomu, a nawet jedna kopia allelu HLA-B*1502 wystarczy, by zwiększyć ryzyko SJS, odsetek pacjentów mogących podlegać temu ryzyku jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu.

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

Niektóre dane sugerują związek między występowaniem allelu HLA-A*3101 i zwiększonym ryzykiem wywołanych przez karbamazepinę niepożądanych reakcji skórnych, włączając SJS, TEN, osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) lub mniej uciążliwą ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP) 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%.

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

Allel HLA-A*3101 – u osób o innym pochodzeniu

Szacuje się, że częstość występowania tego allelu wynosi mniej niż 5% u większości Australijczyków, Azjatów, mieszkańców Afryki i Ameryki Północnej, z pewnymi wyjątkami, gdzie wynosi ona 5 do 12%. Szacuje się, że częstość powyżej 15% występuje w pewnych grupach etnicznych z Ameryki Południowej (w Argentynie i Brazylii), Ameryki Północnej (amerykańskie plemiona Nawahów i Siuksów oraz Sonora Seri w Meksyku) i Południowych Indii (Tamil Nadu), natomiast częstość występowania od 10% do 15% notuje się w innych rdzennych grupach etnicznych z tych regionów.

Częstości występowania allelu odpowiada odsetkowi chromosomów z danym allelem w konkretnej populacji. Ponieważ u każdej osoby występują dwie kopie każdego chromosomu, a nawet jedna kopia allelu HLA-A*3101 wystarczy, by zwiększyć ryzyko SJS, odsetek pacjentów mogących podlegać temu ryzyku jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu.

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

Jeżeli u pacjenta pochodzenia europejskiego lub japońskiego stwierdzono obecność allelu HLA-A*3101, można rozważyć zastosowanie karbamazepiny lub jej pochodnych, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko.

Ograniczenia przesiewowych badań genetycznych

Wyniki przesiewowych badań genetycznych nie powinny nigdy zastępować czujności klinicznej i właściwego prowadzenia pacjenta. U wielu pacjentów rasy żółtej z dodatnim wynikiem na obecność HLA-B*1502 leczonych okskarbazepiną nie dojdzie do rozwoju SJS/TEN, podczas gdy zespoły te mogą rozwinąć się u pacjentów z ujemnym wynikiem na obecność HLA-B*1502 należących do dowolnej grupy etnicznej. To samo dotyczy obecności allelu HLA-A*3101 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SJS, TEN, DRESS, AGEP lub wysypki grudkowo-plamistej. Nie badano roli innych czynników takich jak dawka leku przeciwpadaczkowego, stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, jednoczesne przyjmowanie innych leków, choroby współistniejące oraz stopień dokładności kontroli dermatologicznej, które mogą mieć udział w rozwoju tych ciężkich reakcji skórnych i ich powikłań.

Informacja dla fachowego personelu medycznego

W wypadku wykonywania badań na obecność allelu HLA-B*1502, zaleca się stosowanie „genotypowania HLA-B*1502” na poziomie wysokiej rozdzielczości. Badanie daje wynik dodatni, jeśli dojdzie do wykrycia jednego lub dwóch alleli HLA-B*1502, a wynik ujemny – jeśli nie dojdzie do wykrycia żadnego allelu HLA-B*1502. Podobnie, w wypadku wykonywania badań na obecność allelu HLA-A*3101, zaleca się stosowanie „genotypowania HLA-A*3101” na poziomie wysokiej rozdzielczości. Badanie daje wynik dodatni, jeśli dojdzie do wykrycia jednego lub dwóch alleli HLA-A*3101, a wynik ujemny – jeśli nie dojdzie do wykrycia żadnego allelu HLA-A*3101.

Ryzyko nasilenia ataków

W przypadku okskarbazepiny zgłaszano ryzyko nasilenia napadów padaczkowych. Ryzyko nasilenia ataków jest widoczne zwłaszcza u dzieci, ale może ono pojawiać się również u osób dorosłych. W przypadku nasilenia ataków, należy przerwać przyjmowanie okskarbazepiny.

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 (np. z zespołem przypominającym zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny) 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 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.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy jest działaniem niepożądanym (o „nieznanej” częstości występowania, patrz punkt 4.8) okskarbazepiny. Biorąc pod uwagę znaczenie hormonów tarczycy dla pourodzeniowego rozwoju dziecka, zaleca się monitorowanie czynność tarczycy u pacjentów z populacji pediatrycznej, w trakcie leczenia okskarbazepiną.

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 produktu Karbostad. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Czynność nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml / min) , należy zachować ostrożność podczas leczenia okskarbazepiną zwłaszcza w odniesieniu do dawki początkowej i zwiększania miareczkowania dawki. Można rozważyć monitorowanie stężenia MHD w osoczu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Działanie hematologiczne

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu bardzo rzadko raportowano przypadki 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 badań klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 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 obserwować, czy nie występują u nich myśli i zachowania samobójcze oraz rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Pacjentki w wieku rozrodczym należy ostrzec, że okskarbazepina stosowana jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może spowodować ich nieskuteczność (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia produktem Karbostad 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.

Monitorowanie stężeń leku w osoczu

Chociaż związek pomiędzy stężeniem okskarbazepiny w osoczu a jej dawkowaniem, skutecznością kliniczną i tolerancją leku nie jest wyraźny, to monitorowanie stężenia leku w osoczu może być przydatne do oceny stosowania się pacjenta do zaleceń terapii albo w sytuacjach, kiedy dochodzi do zmian w eliminacji metabolitu (MHD), takich jak:

- zmiany w czynności nerek (patrz zaburzenia czynności nerek w punkcie 4.2);
- ciąża (patrz punkty 4.6 i 5);
- jednoczesne stosowanie leków indukujących enzymy wątrobowe (patrz punkt 4.5).

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 od 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 od 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.

Hamowanie 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 przypadku może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanej fenytoiny (patrz punkt 4.2).

Przeciwpadaczkowe i indukujące enzymy 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

Przeciwpadaczkowy produkt leczniczy Jednocześnie stosowany	Wpływ okskarbazepiny na lek przeciwpadaczkowy Stężenie	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na MHD Stężenie
Karbamazepina	Zmniejszenie o 0-22% (zwiększenie o 30% stężenia epoksydowej pochodnej karbamazepiny)	Zmniejszenie o 40%
Klobazam	Nie został zbadany	Bez wpływu
Felbamat	Nie został zbadany	Bez wpływu
Lamotrygina	bez wpływu	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%

Wykazano, że silne induktory enzymów cytochromu P450 i/lub UGT (tj. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i fenobarbital) zmniejszają u dorosłych stężenie MHD w osoczu/surowicy (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. Jednoczesne leczenie 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 monoaminoooksydazy (IMAO) 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

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja

Okskarbazepina może powodować nieskuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG) (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by podczas leczenia okskarbazepiną stosowały wysoce skuteczne metody antykoncepcji (najlepiej antykoncepcję niehormonalną; np. wkładki domaciczne).

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i z lekami przeciwpadaczkowymi:

W populacji osób leczonych częstsze występowanie wad rozwojowych odnotowano w związku z terapią wieloma lekami, zwłaszcza w schematach wielolekowych zawierających walproinian.

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

Ryzyko związane z okskarbazepiną:

Istnieje umiarkowana liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (300-1000 ciąż), przy tym dane dotyczące związku okskarbazepiny z wadami wrodzonymi są ograniczone. Nie notuje się zwiększenia całkowitej częstości występowania wad wrodzonych po zastosowaniu okskarbazepiny w porównaniu z ich częstością w populacji ogólnej (2-3%). Jednak dysponując taką liczbą danych nie można całkowicie wykluczyć umiarkowanego ryzyka teratogennego.

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.
- 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:

Niektóre 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 kwasem foliowym. 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 – 10-monohydroksypochoďnej (MHD), może stopniowo zmniejszać się w czasie ciąży. Zaleca się uważne monitorowanie odpowiedzi klinicznej na leczenie u 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:

U noworodków zgłaszano zaburzenia krwawienia związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy wątrobowe. W ramach ostrożności należy podawać witaminę K₁ 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. Nie jest znany wpływ okskarbazepiny na niemowlę karmione piersią. Dlatego nie należy stosować okskarbazepiny podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi.

U szczurów nie obserwowano wpływu okskarbazepiny na płodność. Obserwowano wpływ MHD na parametry rozrodu samic szczura po podaniu dawek porównywalnych z dawkami stosowanymi u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania okskarbazepiny zgłaszano występowanie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, senność, ataksja, podwójne widzenie, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, hiponatremia i zaburzenia świadomości (pełny wykaz działań niepożądanych, patrz punkt 4.8), zwłaszcza na początku leczenia lub w związku ze zmianą dawki (częściej w fazie zwiększania dawki leku). Z tego względu pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Profil bezpieczeństwa opracowano na podstawie działań niepożądanych z badań klinicznych, które oceniono 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.

Działania niepożądane (Tabela 1) są wymienione według klasyfikacji układów narządów MedDRA.

W obrębie każdej kategorii układów narządowych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto dla każdego działania niepożądanego podano również odpowiednią kategorię częstości, stosując następującą konwencję (CIOMS III): 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 ($<1/10\ 000$); nieznan (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznan	leukopenia małopłytkowość zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	

Bardzo rzadko Częstość nieznana	nadwrażliwość # reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne Częstość nieznana	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Częstość nieznana	hiponatremia † zespół przypominający zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny, przebiegający z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe
Zaburzenia psychiczne Często	pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu, stany splątania, depresja, apatia
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Częstość nieznana	senność, bóle głowy, zawroty głowy ataksja, drżenie, oczopląs, zaburzenia uwagi, niepamięć zaburzenia mowy (w tym dysatria); częstsze podczas zwiększania miareczkowania dawki okskarbazepiny
Zaburzenia oka Bardzo często Często	podwójne widzenie niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika Często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca Bardzo rzadko	blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe Częstość nieznana	nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Często Bardzo rzadko	nudności, wymioty biegunka, zaparcia, bóle brzucha zapalenie trzustki i (lub) zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bardzo rzadko	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	wysypka, łysienie, trądzik pokrzywka zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4). osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)**; ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości Bardzo rzadko Częstość nieznana	układowy toczeń rumieniowaty zmniejszona gęstość mineralna kości, osteopenia, osteoporoza i złamania u pacjentów poddanych przewlekłemu leczeniu okskarbazepiną. Mechanizm oddziaływania okskarbazepiny

	na metabolizm kości nie został ustalony
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często Często	uczucie zmęczenia astenia
Badania diagnostyczne Niezbyt często Częstość nieznana	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi zmniejszenie stężenia T4 (o niejasnym znaczeniu klinicznym)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Częstość nieznana	upadki

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość wielonarządowa) przejawiająca się wysypką, gorączką. Może to dotyczyć innych narządów czy układów, takich jak krew czy układ limfatyczny (np. eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony), wątroba (np. nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby), mięśnie i stawy (np. obrzęk stawów, ból mięśni, ból stawów), układ nerwowy (np. encefalopatia wątrobowa), nerki (np. białkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek), płuca (np. duszność, obrzęk płuc, astma, skurcz oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc), obrzęk naczynioruchowy.

† Stężenie sodu w surowicy poniżej 125 mmol/l obserwowano u maksymalnie 2,7% pacjentów leczonych okskarbazepiną w kategorii często (patrz punkt 4.4). W większości przypadków hiponatremia przebiega bezobjawowo i nie wymaga dostosowania leczenia.

Bardzo rzadko hiponatremia jest związana z objawami takimi jak napady padaczkowe, encefalopatia, obniżony poziom świadomości, dezorientacja (patrz także Zaburzenia układu nerwowego po więcej działań niepożądanych), zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie), niedoczynność tarczycy, wymioty i nudności mogą się rozwinąć podczas stosowania okskarbazepiny. Niskie stężenia sodu w surowicy występowały na ogół w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia okskarbazepiną, 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).

** Przypadki występowania działań niepożądanych raportowane spontanicznie i w literaturze naukowej (częstość nieznana): działania niepożądane raportowane spontanicznie i w literaturze naukowej pochodzą z doświadczenia po wprowadzeniu okskarbazepiny do obrotu. Ponieważ zgłaszanie występowania tych działań jest dobrowolne i dotyczy populacji o nieokreślonej wielkości nie jest możliwa ocena częstości ich występowania i tym samym zostały skategoryfikowane z częstością nieznaną.

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 bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisano pojedyncze przypadki przedawkowania. Maksymalna przyjęta dawka wynosiła około 48 000 mg.

Objawy

Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej: hiponatremia.

Zaburzenia oka: podwójne widzenie, zwężenie źrenic, nieostre widzenie.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, hiperkineza.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia.

Badania diagnostyczne: zmniejszenie częstości oddechów, wydłużenie odstępu QTc.

Zaburzenia układu nerwowego: senność, zawroty głowy, ataksja i oczopląs, drżenie, zaburzenia koordynacji (nieprawidłowa koordynacja), drgawki, ból głowy, śpiączka, utrata przytomności, dyskineza.

Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie, stany splątania.

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność.

Postępowanie

Nie istnieje specyficzna odtrutka. W razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy rozważyć usunięcie leku przez płukanie żołądka i (lub) jego inaktywację przez podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe; pochodne karboksamidu, kod ATC: N03AF02

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakologiczne okskarbazepiny wywierane jest głównie przez metabolit (MHD) (patrz punkt 5.2). Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest głównie na blokadzie kanałów sodowych bramkowanych elektrycznie, co powoduje stabilizację nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, zahamowanie powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenie rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Ponadto zwiększone przewodnictwo potasu i modulacja aktywowanych wysokim napięciem kanałów wapniowych może także przyczynić się do przeciwdrgawkowego działania leku. Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji z neuroprzekaznikiem w mózgu lub miejscami receptorowymi modulatora.

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

Okolo 40% MHD wiąże się z białkami osocza krwi, głównie z albuminami. W zakresach terapeutycznych wiązanie to jest niezależne od stężenia w osoczu. 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).

Eliminacja

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. Okolo 80% dawki wydalane jest w moczu albo w postaci glukuronidów MHD (49%), albo jako niezmieniony MHD (27%), podczas gdy nieaktywny DHD stanowi okolo 3%, a 13% dawki to okskarbazepina w postaci sprzężonej.

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

Proporcjonalność dawki

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 pojedynczej doustnej dawki 900 mg. Lekkie i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie wpływały na farmakokinetykę okskarbazepiny i MHD. Nie przeprowadzono badań okskarbazepiny 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% (od 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 ze zwiększaniem się wieku i masy ciała, zbliżając się do wartości obserwowanych u dorosłych. Średni klirens obliczany w oparciu o masę ciała u dzieci w wieku od 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.

Ciąża

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu okskarbazepiny w dawce pojedynczej (300 mg) oraz po wielokrotnym podaniu dawek (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 konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i genotoksyczności okskarbazepiny i jej farmakologicznie czynnego metabolitu (monohydroksypochodnej, MHD) nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie nefrotoksyczne obserwowane w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów nie zostało stwierdzone w badaniach na psach i myszach.

Immunotoksyczność

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

Mutagenność

W jednym teście Amesa *in vitro* bez aktywacji metabolicznej okskarbazepina zwiększała częstość występowania mutacji w jednym z pięciu szczepów bakterii. Okskarbazepina i MHD powodowały zwiększenie liczby aberracji chromosomowych i (lub) poliploidii w teście na komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro* bez aktywacji metabolicznej. MHD dała ujemny wynik testu Ames, nie stwierdzono też aktywności mutagennej ani klastogennej okskarbazepiny lub MHD w teście na komórkach V79 chomika chińskiego *in vitro*. Zarówno okskarbazepina, jak i MHD nie powodowały działań klastogennych ani aneugenicznych (tworzenie mikrojąder) w teście na szpiku kostnym szczura *in vivo*.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Okskarbazepina nie miała wpływu na płodność samic i samców szczura po podaniu dawek doustnych w wysokości do 150 mg/kg mc./dobę, dla których nie ma marginesu bezpieczeństwa. Po zastosowaniu MHD w dawkach porównywalnych do dawek stosowanych u ludzi, u samic obserwowano zakłócenia cyklu rujowego oraz zmniejszoną liczbę ciałek żółtych, implantacji i żywych zarodków (patrz punkt 4.6).

Standardowe badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na gryzoniach i królikach wykazały zwiększenie umieralności zarodków i płodów oraz opóźnienie rozwoju przed- i (lub) pourodzeniowego potomstwa 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 i płód, w których badano okskarbazepinę lub MHD w dawkach powodujących również toksyczne działanie u matek (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość

W badaniach działania rakotwórczego okskarbazepina wywoływała u zwierząt 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 dotyczącym rakotwórczości u szczurów po podaniu MHD obserwowano zależne od dawki zwiększenie liczby ziarniniaków 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 w pełni wyjaśniony, ale może on mieć związek ze zwiększonym stężeniem estradiolu właściwym dla szczurów. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest jasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ A)
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Krzemionka do użytku stomatologicznego

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 6 cP
Makrogol 8000

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172) (tylko dla tabletek powlekanych o mocy 150 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.

Blistery zawierają 50, 100 i 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21792, 21793, 21794

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2014

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

26.04.2018