

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oxcarbazepin NeuroPharma, 150 mg, tabletki powlekane

Oxcarbazepin NeuroPharma, 300 mg, tabletki powlekane

Oxcarbazepin NeuroPharma, 600 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg okskarbazepiny.

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg okskarbazepiny.

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg okskarbazepiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana.

150 mg: Jasnoszarzielona, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o wymiarach około 4,4 mm grubości, około 11,1 mm długości i około 5,6 mm szerokości, z linią podziału po obu stronach i na jednej stronie tabletki z tłoczonym napisem "150" po jednej stronie linii podziału.

300 mg: Żółta, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o wymiarach około 5,4 mm grubości, około 15,1 mm długości i około 6,6 mm szerokości, z linią podziału po obu stronach i na jednej stronie tabletki z tłoczonym napisem "300" po jednej stronie linii podziału.

600 mg: Różowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o wymiarach około 7,0 mm grubości, około 18,6 mm długości i około 8,1 mm szerokości, z linią podziału po obu stronach i na jednej stronie tabletki z tłoczonym napisem "600" po jednej stronie linii podziału.

Tabletkę powlekaną można podzielić na równe dawki.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Oxcarbazepin NeuroPharma jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi lub bez wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

Oxcarbazepin NeuroPharma jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i u dzieci w wieku 6 lat i starszych.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Stosowanie produktu leczniczego zawierającego okskarbazepinę w monoterapii i w leczeniu skojarzonym należy rozpoczynać od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę tę można zwiększać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. W przypadku, gdy okskarbazepina ma zastąpić inne leki przeciwpadaczkowe, ich dawkę należy stopniowo zmniejszać 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 przeciwпадaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

### **Monitorowanie stężeń terapeutycznych**

Efekt terapeutyczny okskarbazepiny jest wywierany głównie przez czynny metabolit pochodnej 10- monohydroksylowej (MHD) okskarbazepiny (patrz punkt 5).

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

### **Dorośli**

#### *Monoterapia*

#### **Zalecana dawka początkowa**

Leczenie produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma należy rozpocząć od dawki 600 mg na dobę (8 do 10 mg/kg mc. na dobę), podawanej w dwóch podzielonych dawkach.

#### **Dawka podtrzymująca**

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w ciągu jednego tygodnia maksymalnie o 600 mg na dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Działanie terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg na dobę do 2400 mg na dobę.

Kontrolowane badania z zastosowaniem monoterapii u pacjentów nieprzyjmujących w czasie badania innych leków przeciwпадaczkowych wykazały, że dawka 1200 mg na dobę była skuteczna; jednak u pacjentów bardziej opornych na leczenie, przestawianych z terapii innymi lekami przeciwпадaczkowymi na monoterapię produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma, wykazano skuteczność dawki 2400 mg na dobę.

#### **Maksymalna zalecana dawka**

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

#### *Leczenie skojarzone*

#### **Zalecana dawka początkowa**

Początkowo produkt leczniczy OxcarbazepinNeuroPharma należy podawać w dawce 600 mg na dobę (8 do 10 mg/kg mc. na dobę), w dwóch podzielonych dawkach.

#### **Dawka podtrzymująca**

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w ciągu tygodnia, maksymalnie o 600 mg na dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Odpowiedź terapeutyczną uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg na dobę do 2400 mg na dobę.

#### **Maksymalna zalecana dawka**

Dobowe dawki od 600 mg do 2400 mg na dobę również okazały się skuteczne w kontrolowanym badaniu klinicznym z leczeniem skojarzonym, jednak większość pacjentów nie tolerowała dawki 2400 mg na dobę bez zmniejszenia dawek innych leków przeciwпадaczkowych przyjmowanych jednocześnie z produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma, głównie z powodu działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

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

### **Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ dawki terapeutyczne są dostosowywane indywidualnie. Dostosowanie dawkowania jest zalecane 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 zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych na temat stosowania produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podając lek pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), leczenie produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma należy rozpoczynać od połowy zalecanej dawki początkowej (300 mg na dobę) i zwiększać w odstępach co najmniej tygodniowych aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać bardziej wnikliwej obserwacji podczas zwiększania dawki.

### **Dzieci i młodzież**

*Zalecana dawka początkowa.*

W monoterapii i leczeniu skojarzonym dawka początkowa produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma powinna wynosić 8 do 10 mg/kg mc. na dobę, podana w dwóch podzielonych dawkach.

### **Dawka podtrzymująca**

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

### **Maksymalna zalecana dawka**

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

OxcarbazepinNeuroPharma jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Bezpieczeństwo i skuteczność były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących ok. 230 dzieci w wieku poniżej 6 lat (dolna granica wieku 1 miesiąc). OxcarbazepinNeuroPharma nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ jego bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie pacjentów nie zostały odpowiednio potwierdzone.

Wszystkie podane powyżej zalecenia dotyczące dawkowania produktu (u dorosłych, pacjentów w podeszłym wieku i dzieci) zostały określone na podstawie dawek stosowanych w badaniach klinicznych. Jednakże, jeśli to konieczne, można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej.

### **Sposób podawania**

Tabletki mogą być podzielone na równe dawki. Dla dzieci, które nie potrafią połykać tabletek lub gdy nie można uzyskać przepisanej dawki stosując tabletki, jest dostępny produkt leczniczy zawierający okskarbazepinę w postaci zawiesiny doustnej.

Produkt leczniczy OxcarbazepinNeuroPharma można przyjmować w czasie posiłku 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**

Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano reakcje nadwrażliwości typu I (natychmiastowe), w tym wysypkę, świąd skóry, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz przypadki anafilaksji. Donoszono o przypadkach anafilaksji i obrzęku naczynioruchowym w obrębie krtani, głośni, warg i powiek po zastosowaniu u pacjentów pierwszej lub kolejnych dawek okskarbazepiny. Jeśli takie reakcje wystąpiły u pacjenta po leczeniu produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma, należy przerwać stosowanie leku i rozpocząć alternatywne leczenie.

Pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, powinni zostać poinformowani, że u około 25-30% z nich mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości (np. ciężkie reakcje skórne) na produkt leczniczy OxcarbazepinNeuroPharma (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości, w tym wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić także u pacjentów, u których nie obserwowano nadwrażliwości na karbamazepinę. Takie reakcje mogą dotyczyć skóry, wątroby, krwi i układu limfatycznego bądź innych narządów, występować samodzielnie lub jako element reakcji układowej (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe charakterystyczne dla reakcji nadwrażliwości, stosowanie produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma powinno być natychmiast przerwane.

#### **Objawy skórne**

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu ciężkich reakcji 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 reakcje skórne, mogą wymagać hospitalizacji, ponieważ stany te mogą zagrażać życiu, a nawet, w bardzo rzadko, prowadzić do zgonu. Przypadki tych zdarzeń związane z zastosowaniem okskarbazepiny występowały zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia tych objawów wynosił 19 dni. Opisywano kilka pojedynczych przypadkach nawrotu ciężkich reakcji skórnych po ponownym podaniu okskarbazepiny. Pacjenci, u których wystąpi reakcja skórna po zastosowaniu produktu OxcarbazepinNeuroPharma, powinni zostać szybko poddani kontroli lekarskiej, a leczenie produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma należy natychmiast przerwać, chyba że wysypka wyraźnie nie ma związku z lekiem. W razie przerwania leczenia, należy rozważyć zastąpienie produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma innym lekiem przeciwpadaczkowym, aby uniknąć napadów padaczkowych po odstawieniu leku. Produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma nie należy ponownie podawać pacjentom, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

#### **Allel HLA-A\*3101 u osób pochodzących z Europy i z Japonii**

Istnieją dane sugerujące związek między obecnością allelu HLA-A\*3101 a zwiększonym ryzykiem wywołania przez karbamazepinę skórnych działań niepożądanych leku, w tym SJS, TEN, wysypkę lekową z eozynofilią (DRESS) lub mniej ciężką ostrą uogólnioną opuchliną osierdzielniczą (AGEP) i grudkową wysypkę u osób pochodzenia europejskiego i Japończyków.

Częstość występowania allelu HLA-A\*3101 znacząco się różni pomiędzy różnymi grupami etnicznymi. Allel HLA-A\*3101 występuje u 2 do 5% osób pochodzenia europejskiego i u około 10% osób pochodzenia japońskiego.

U osób pochodzenia europejskiego leczonych karbamazepiną obecność allelu HLA-A\*3101 może zwiększać ryzyko tych reakcji skórnych (głównie o mniejszym nasileniu) z 5% w ogólnej populacji do 26%, 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 odpowiadają odsetkowi chromosomów będących nośnikami danego allelu 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, którzy mogą być narażeni jest prawie dwa razy większy niż częstość występowania allelu.

Brak wystarczających danych, które pozwoliłyby zalecić przeprowadzanie rutynowych badań przesiewowych na obecność allelu HLA-A\*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub substancją czynną o podobnej budowie chemicznej.

Jeżeli wiadomo, że u pacjenta pochodzenia europejskiego lub japońskiego występuje allel HLA-A\*3101, leczenie karbamazepiną lub substancją o podobnej budowie chemicznej można rozważyć, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

#### **Allele HLA-B\*1502 – u Chińczyków Han, Tajów i w innych populacjach azjatyckich**

HLA-B \* 1502 u osób pochodzenia chińskiego i tajskiego wiąże się z dużym ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji skórnych takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) podczas leczenia karbamazepiną. Struktura chemiczna okskarbazepiny jest podobna do karbamazepiny, i jest możliwe, że u pacjentów z allelem HLA-B \* 1502 można również wystąpić ryzyko SJS po leczeniu okskarbazepiną. Istnieją dane sugerujące taki związek dla okskarbazepiny. Częstość występowania HLA-B \* 1502 nośnika wynosi około 10% w populacji tajskiej i chińskiej. Jeśli to możliwe, osoby te powinny podlegać badaniom przesiewowym na obecność tego allelu przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub podobną chemicznie substancją czynną. Jeśli pacjenci pochodzący z wyżej wymienionych populacji mają HLA-B \* 1502 allel należy rozważyć zastosowanie okskarbazepiny, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.

Ze względu na częstość występowania tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. u ponad 15% populacji na Filipinach i w Malezji), genetyczne badania przesiewowe w grupie ryzyka na obecności allelu HLA-B \* 1502 mogą być brane pod uwagę.

Częstość występowania allelu HLA-B \* 1502 jest nieznaczna dla populacji europejskiej, afrykańskiej, hiszpańskiej w badanych grupach, dla japońskiej i koreańskiej (<1%).

Częstość występowania allelu odpowiada odsetkowi chromosomów będących nośnikami danych alleli w populacji. Ponieważ u człowieka obecne są dwie kopie każdego chromosomu, ale nawet jedna kopia allelu HLA-B \* 1502 może być wystarczająca do zwiększenia ryzyka wystąpienia SJS, odsetek pacjentów, którzy mogą być narażeni na ryzyko jest prawie dwa razy większe niż częstość występowania allelu.

#### **Ograniczenia przesiewowych badań genetycznych**

Wyniki przesiewowych badań genetycznych nie powinny nigdy zastępować odpowiedniej czujności klinicznej i prawidłowego prowadzenia pacjenta. U wielu azjatyckich pacjentów 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 skórnych działań niepożądanych i związanej z nimi śmiertelności.

### **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 MA-A\*3101.

### **Ryzyko nasilenia napadów padaczkowych**

Po zastosowaniu okskarbazepiny zgłaszano ryzyko nasilenia napadów padaczkowych. Ryzyko nasilenia napadów jest widoczne szczególnie u dzieci, może jednak wystąpić także u dorosłych. W razie nasilenia się napadów padaczkowych produkt leczniczy OxcarbazepinNeuroPharma należy odstawić.

### **Hiponatremia**

U maksymalnie 2,7% pacjentów leczonych produktem okskarbazepiny stężenie sodu w surowicy wynosiło poniżej 125 mmol/l, było zazwyczaj bezobjawowe i nie wymagało modyfikacji leczenia. Badania kliniczne wykazały, że stężenie sodu w surowicy powróciło do normy po zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia lub po wdrożeniu leczenia zachowawczego (np. ograniczonego przyjmowania płynów). U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek przebiegającymi z małym stężeniem sodu (np. z zespołem przypominającym zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny) oraz u chorych leczonych jednocześnie produktami zmniejszającymi stężenie sodu (np. lekami moczopędnymi, desmopresyną), jak również lekami z grupy NLPZ (np. indometacyną), przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy. Następnie czynność tę należy powtórzyć po około 2 tygodniach, a potem w odstępach miesięcznych, przez trzy pierwsze miesiące leczenia, lub w razie potrzeby. Wspomniane powyżej czynniki ryzyka odnoszą się szczególnie do osób w podeszłym wieku. U pacjentów leczonych produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma w momencie wprowadzania leczenia lekami zmniejszającymi stężenie sodu należy również oznaczyć stężenie sodu w surowicy. W razie wystąpienia objawów świadczących o niedoborze sodu we krwi podczas stosowania produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma (patrz punkt 4.8) należy rozważyć oznaczenie stężenia sodu. U innych pacjentów ocena stężenia sodu w surowicy może być częścią rutynowych badań laboratoryjnych.

Wszyscy pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością serca powinni być poddawani regularnym pomiarom masy ciała w celu określenia stopnia retencji płynów. W przypadku zatrzymania płynów lub nasilenia się niewydolności serca, należy sprawdzić stężenie sodu w surowicy. Jeśli stwierdzi się niedobór sodu we krwi u tych pacjentów, należy ograniczyć podaż wody. Ponieważ okskarbazepina może bardzo rzadko powodować zaburzenia przewodzenia w sercu, pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia (np. blokiem przedsionkowo-komorowym, arytmia) wymagają dokładnego monitorowania.

### **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 czynności tarczycy u dzieci i młodzieży podczas stosowania produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma.

### **Czynność wątroby**

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach zapalenia wątroby, z których większość zakończyła się pozytywnie. W razie podejrzenia zaburzeń czynności wątroby, należy ocenić jej czynność i rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma. 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 produktem leczniczym OxcarbazepinNeuroPharma, zwłaszcza podczas ustalania dawki początkowej i zwiększania dawki. Można rozważyć monitorowanie stężenia MHD w osoczu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### **Objawy hematologiczne**

Po dopuszczeniu do obrotu bardzo rzadko obserwowano agranulocytozę, niedokrwistość aplastyczną i pancytopenię u pacjentów leczonych okskarbazepiną (patrz punkt 4.8).

W razie pojawienia się jakichkolwiek objawów znaczącego zahamowania czynności szpiku kostnego, należy rozważyć odstawienie tego produktu leczniczego.

### **Zachowania samobójcze**

Donoszono o myślach i zachowaniach samobójczych, u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych kontrolowanych placebo badań prowadzonych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tej zależności nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka pod wpływem okskarbazepiny.

Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów w kierunku oznak myśli i zachowań samobójczych, a w razie potrzeby rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (oraz ich opiekunom), aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli pojawią się oznaki myśli i zachowań samobójczych.

### **Hormonalne środki antykoncepcyjne**

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane, że jednoczesne przyjmowanie okskarbazepiny wraz z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać ich skuteczność (patrz punkt 4.5). Zaleca się stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharma.

### **Alkohol**

Z powodu możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego, pacjenci leczeni produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharma powinni zachować ostrożność podczas jednoczesnego spożywania alkoholu.

### **Odstawienie leku**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma należy zmniejszać stopniowo, aby ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych o nasilonej częstotliwości.

### **Monitorowanie stężenia leku w osoczu**

Chociaż związek pomiędzy stężeniem okskarbazepiny w osoczu a jej dawkowaniem oraz między stężeniem w osoczu a skutecznością kliniczną i tolerancją, jest raczej wątpliwy, to monitorowanie stężenia leku w osoczu może być przydatne do oceny stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych 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 (monohydroksypochodna, MHD) są słabymi induktorami *in vitro* i *in vivo* enzymów CYP 3A4 i CYP 3A5 cytochromu P450, odpowiedzialnych głównie za metabolizm bardzo dużej liczby leków, np. produktów o działaniu immunosupresyjnym (takich jak cyklosporyna, takrolimus), doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz poniżej) oraz niektórych innych leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepina), powodując zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu (patrz tabela poniżej przedstawiająca interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi).

*In vitro*, okskarbazepina i MHD są słabymi induktorami UDP-glukuronylotransferaz (wpływ na poszczególne enzymy z tej grupy nie jest znany). Stąd okskarbazepina i MHD *in vivo* mogą wywierać niewielki pobudzający wpływ na metabolizm produktów leczniczych, które są eliminowane głównie poprzez sprzężanie za pomocą UDP-glukuronylotransferaz. W przypadku rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharma lub zmiany jego dawki, osiągnięcie nowego poziomu indukcji może trwać 2 do 3 tygodni.

W przypadku przerwania leczenia produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharma może zająć konieczność zmniejszenia dawki jednocześnie przyjmowanych leków, a decyzję o tym należy podjąć na podstawie monitorowania stanu klinicznego pacjenta i (lub) stężeń w osoczu. Indukcja prawdopodobnie stopniowo zmniejszy się w ciągu 2 do 3 tygodni po przerwaniu leczenia.

*Hormonalne środki antykoncepcyjne*: wykazano, że okskarbazepina wywiera wpływ na dwa składniki doustnych środków antykoncepcyjnych — etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG). Średnie wartości AUC (pole pod krzywą stężenia leku w czasie) dla EE i LNG ulegały zmniejszeniu odpowiednio o 48-52% i 32-52%. Z tego względu, stosowanie produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może być przyczyną nieskuteczności tej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4). Należy stosować inne skuteczne metody zapobiegania ciąży.

##### Zahamowanie aktywności enzymów

Okskarbazepina i MHD hamują CYP 2C19. Dlatego w razie podawania dużych dawek produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma jednocześnie z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP 2C19 (np. fenytoinę) mogą wystąpić interakcje. Stężenia fenytoiny w osoczu zwiększyły się maksymalnie o 40%, gdy okskarbazepinę podawano w dawkach większych niż 1200 mg na dobę (patrz tabela poniżej przedstawiająca podsumowanie wyników uzyskanych dla innych leków przeciwdrgawkowych). W takim przypadku, może zająć potrzeba zmniejszenia dawki stosowanej jednocześnie fenytoiny (patrz punkt 4.2).

##### Leki przeciwpadaczkowe i indukujące enzymy

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

##### Interakcje między lekami przeciwpadaczkowymi (LP) i okskarbazepiną

LP	Wpływ okskarbazepiny na stężenie LP	Wpływ LP na stężenie MHD
Jednoczesne stosowanie		
Karbamazepina	zmniejszenie o 0 - 22 % (zwiększenie stężenia epoksydu karbamazepiny o 30%)	zmniejszenie o 40 %
Klobazam	nie badano	brak wpływu
Felbamat	nie badano	brak wpływu



Lamotrygina	brak wpływu	brak wpływu
Fenobarbital	zwiększenie o 14 - 15 %	zmniejszenie o 30 - 31 %
Fenytoina	zwiększenie o 0 - 40 %	zmniejszenie o 29 - 35 %
Kwas walproinowy	brak wpływu	zmniejszenie o 0 - 18 %

Jeśli podawano jeden z trzech leków przeciwpadaczkowych silnie indukujących enzymy cytochromu P450 i/lub UGT (tj. rifampicyna, karbamazepina, fenytoina oraz fenobarbital) osoczowe/surowicowe stężenie MHD u dorosłych zmniejszało się (o 29-49%), a klirens MHD u dzieci w wieku 4 do 12 lat, zwiększył się średnio o około 35%, w porównaniu do monoterapii. Zastosowanie okskarbazepiny jednocześnie z lamotryginą wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (nudności, senność, zawroty głowy i ból głowy). Kiedy jednocześnie z produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharma podaje się jeden lub kilka leków przeciwpadaczkowych, należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawkowania i (lub) monitorowanie stężenia leku w osoczu, szczególnie u dzieci leczonych jednocześnie lamotryginą.

Nie obserwowano autoindukcji w przypadku produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma.

### **Interakcje z innymi lekami**

Cymetydyna, erytromycyna, wiloksazyna, warfaryna i dekstropropoksyfen nie miały wpływu na farmakokinetykę MED.

Interakcja między okskarbazepiną a inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI) jest teoretycznie możliwa ze względu na podobieństwo budowy chemicznej okskarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

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

Jednoczesne stosowanie litu i okskarbazepiny może nasilać toksyczne działanie na układ nerwowy.

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

### **Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja**

Produkt leczniczy Oxcarbazepin NeuroPharma 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 produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharma stosowały wysoce skuteczne metody antykoncepcji (najlepiej antykoncepcję niehormonalną; np. wkładki domaciczne).

### **Ciąża**

#### ***Ogólne ryzyko związane z padaczką i przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych:***

W populacji osób leczonych obserwowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych w związku ze stosowaniem terapii wieloma lekami, zwłaszcza w schematach wielolekowych zawierających walproinian.

Ponadto, nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej, ponieważ 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 przypadków). Jednak dane dotyczące związku okskarbazepiny z wadami wrodzonymi są ograniczone. Nie notuje się zwiększenia całkowitego odsetka 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 pacjentka leczona produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharma zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę należy ponownie dokładnie rozważyć konieczność leczenia

okskarbazepiną. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku, a jeśli tylko to możliwe, należy zastosować monoterapię, przynajmniej w pierwszych trzech miesiącach ciąży.

- W czasie ciąży nie wolno przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej okskarbazepiną, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

### ***Monitorowanie i profilaktyka:***

Niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą sprzyjać powstaniu niedoboru kwasu foliowego, co może prowadzić do wystąpienia nieprawidłowości rozwoju płodu. Zarówno przed zajściem w ciążę, jak i w trakcie ciąży, zaleca się podawanie uzupełniających dawek kwasu foliowego. Ze względu na to, że skuteczność suplementacji kwasu foliowego nie została udowodniona, należy zaproponować kobietom wykonanie diagnostycznych badań prenatalnych, nawet tym pacjentkom, które przyjmują uzupełniające dawki kwasu foliowego.

Dane uzyskane od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że stężenie aktywnego metabolitu okskarbazepiny w osoczu, pochodnej 10-monohydroksylowej (MHD), może zmniejszać się stopniowo trwania czasie ciąży. Zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej u kobiet otrzymujących leczenie produktem leczniczym Oxcarbazepin NeuroPharmaw czasie ciąży, aby upewnić się, że utrzymana jest właściwa kontrola napadów padaczkowych. Należy również rozważyć sprawdzanie zmian stężeń MHD w osoczu. Można również wziąć pod uwagę kontrolowanie stężeń MM w osoczu po porodzie, gdy dawka leku była zwiększana w czasie ciąży.

### ***U noworodka:***

Donoszono o występowaniu zaburzeń krzepnięcia u noworodków, wywołanych stosowaniem leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy wątrobowe. Jako środek zapobiegawczy, należy podawać witaminę K<sub>1</sub> kobiecie ciężarnej przez kilka ostatnich tygodni ciąży oraz noworodkowi.

### **Karmienie piersią**

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) przenikają do mleka matki. Ustalono, że stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi dla obu substancji 0,5. Działanie produktu leczniczego OxcarbazepinNeuroPharma na niemowlę karmione mlekiem matki przyjmującej lek nie jest znane. W związku z tym produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma nie należy stosować w czasie karmienia piersią.

### **Płodność**

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi.

U szczurów nie obserwowano wpływu okskarbazepiny na płodność. Obserwowano wpływ MHD na rozrodczość u 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 takich działań niepożądanych, 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

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty i zmęczenie, które występują u ponad 10% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa, oparty na działaniach niepożądanych, opracowano na podstawie badań klinicznych, w których działania niepożądane określono jako związane z działaniem Oxcarbazepin NeuroPharma. Ponadto wzięto pod uwagę klinicznie istotne doniesienia dotyczące działań niepożądanych uzyskane z programów obejmujących konkretnych pacjentów oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu leku na rynek.

*Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*

*Szacowana częstość (zgodnie z CIOMS III klasyfikacją częstości) :*

*Działania niepożądane (Tabela 1) zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją MedRA.*

W obrębie każdej kategorii układów narządowych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto dla każdej reakcji niepożądanej podano również odpowiednią kategorię częstotliwości, stosując następującą konwencję (CIOMS III) *Bardzo często:  $\geq (1/10)$ ; często:  $\geq (1/10 \text{ do } < 1/10)$ ; niezbyt często:  $(\geq 1/1\ 000 \text{ do } < 1/100)$ ; rzadko:  $(\geq 1/10\ 000 \text{ do } < 1/1\ 000)$ ; bardzo rzadko  $(< 1/10\ 000)$ ; nieznana: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).*

*Tabela 1. Działania niepożądane*

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	Leukopenia
Bardzo rzadko	Trombocytopenia
Częstość nieznana	Hamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość <sup>#</sup>
Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	Wzrost wagi
Częstość nieznana	Niedoczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Hiponatremia <sup>†</sup>
Częstość nieznana	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
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu, stany splątania, depresja, apatia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Senność, bóle głowy, zawroty głowy
Często	Ataksja, drżenie, oczopląs, zaburzenia koncentracji uwagi,
Częstość nieznana	Zaburzenia mowy (w tym dyszartria); częstsze podczas zwiększania dawki okskarbazepiny
<b>Zaburzenia oka</b>	
Bardzo często	Podwójne widzenie
Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo rzadko	Blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia rytmu serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	

Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Wymioty, nudności
Często	Biegunka, ból brzucha, zaparcie.
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	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella), obrzęk naczynioruchowy, rumień (patrz punkt 4.4.)
Częstość nieznana	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )**, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. <i>Acute Generalized Exanthematous Pustulosis</i> )**
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i kostne , oraz tkanki łącznej</b>	
Bardzo rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy
Częstość nieznana	Zmniejszona gęstość mineralna kości, osteopenia, osteoporoza i złamania u pacjentów poddanych przewlekłemu leczeniu okskarbazepiną. Mechanizm oddziaływania okskarbazepiny na metabolizm kości nie został ustalony.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Astenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia T4 (o niejasnym znaczeniu klinicznym)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
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. zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby), mięśnie i stawy (np. obrzęk stawów, ból mięśni, ból stawów), układ nerwowy (np. encefalopatia wątrobowa), nerki (np. niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, białkomocz), płuca (np. obrzęk płuc, astma, skurcz oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, duszność), obrzęk naczynioruchowy.

†Stężenie sodu w surowicy poniżej 125 mmol / l obserwowano u maksymalnie 2,7% pacjentów leczonych okskarbazepiną, których częstotliwość była częsta (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 odnośnie innych działań niepożądanych), zaburzenia widzenia (np. Niewyraźne widzenie), niedoczynność tarczycy, wymioty i nudności. Niski poziom sodu w surowicy występował na ogół w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia okskarbazepiną, chociaż byli to pacjenci, u których po raz pierwszy rozwinęło się stężenie sodu w surowicy <125 mmol/l ponad 1 rok po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

**\*\* Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i przypadki opisane w piśmiennictwie (częstość nieznana):** Następujące działania niepożądane obserwowano w okresie po wprowadzeniu okskarbazepiny do obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych i z przeglądu literatury. Ponieważ działania te zgłaszane dobrowolnie pochodzą od populacji nieokreślonej wielkości i nie można wiarygodnie oszacować ich częstości, która w związku z tym określono jako nieznana.

#### **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:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania. Maksymalną przyjętą dawką było około 48 000 mg.

#### **Objawy podmiotowe**

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 oraz 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 ma swoistego antidotum. W miarę potrzeby należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Należy rozważyć usunięcie leku przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu

kod ATC: N03A F02.

#### **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 wrażliwych na napięcie kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, hamowania powtarzających się wyładowań neuronów oraz zmniejszenia przewodnictwa bodźców synaptycznych. Ponadto, do przeciwdrgawkowego działania może także przyczyniać się wzmożone przewodnictwo potasowe oraz modulacja zależnych od napięcia kanałów wapniowych. Nie odnotowano żadnych istotnych interakcji z miejscami receptorowymi neuroprzekazników lub modulatorów w mózgu.

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) mają silne i skuteczne działanie przeciwdrgawkowe u zwierząt. Związki te chroniły gryzonia przed uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi i w mniejszym stopniu, przed napadami klonicznymi oraz zapobiegały lub zmniejszały częstość przewlekłe nawracających napadów częściowych u małych resusów z implantami aluminiowymi. Nie obserwowano rozwoju tolerancji na okskarbazepinę lub MHD (czyli osłabienia działania przeciwdrgawkowego) w leczeniu napadów padaczkowych toniczno-klonicznych w przypadku codziennego podawania leku myszom i szczurom odpowiednio przez 5 dni lub 4 tygodnie

W Indiach przeprowadzono prospektywne, wielośrodkowe, nieporównywalne, 24-tygodniowe obserwacyjne badanie post-marketingowe. Spośród badanej populacji 816 pacjentów, 256 pacjentów pediatrycznych (od 1 miesiąca do 19 lat) z uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi (wtórnymi lub pierwotnymi) leczono za pomocą okskarbazepiny w monoterapii. Początkowa dawka okskarbazepiny dla wszystkich pacjentów > 6 lat wynosiła 8-10 mg / kg / dobę, podawana w 2 dawkach podzielonych. W przypadku 27 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 6 lat zakres dawek dla dawki początkowej wynosił 4,62 - 27,27 mg / kg mc./dobę i 4,29 - 30,00 mg / kg mc./dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu. W grupie wiekowej od 1 miesiąca do 6 lat (n = 27) liczba napadów padaczkowych zmieniła się od 1 [zakres] [1-12] do 0 [0-2], w grupie wiekowej od 7 lat do 12 lat (n = 77) częstotliwość zmieniła się od 1 [1-22] do 0 [0-1], a w grupie wiekowej 13-19 lat (n = 152), zmieniono częstotliwość od 1 [1-32] do 0 [0-3]. Nie zidentyfikowano żadnych szczególnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów pediatrycznych. Dane potwierdzające korzyści do ryzyka z badania dotyczącego dzieci w wieku poniżej 6 lat są niejednoznaczne (patrz punkt 4.2). W oparciu o dane z randomizowanych badań kontrolowanych, stosowanie okskarbazepiny nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie wykazano w sposób wystarczający bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma, okskarbazepina jest całkowicie wchłaniana i podlega intensywnej przemianie do farmakologicznie aktywnego metabolitu (MHD).

Po jednorazowym podaniu dawki 600 mg produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma czczo zdrowym ochotnikom płci męskiej, średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 34  $\mu\text{mol/l}$  dla MHD, przy odpowiadającej jej medianie  $t_{max}$  wynoszącej 4,5 godziny.

W badaniu bilansu masy prowadzonym u człowieka wykazano, że zaledwie 2% całkowitej radioaktywności w osoczu zależało od okskarbazepiny w postaci niezmienionej, około 70% zależało od MHD a pozostałą ilość można było przypisać nieistotnym wtórnym metabolitom, które były szybko eliminowane.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania okskarbazepiny, dlatego produkt leczniczy Oxcarbazepin NeuroPharma można zażywać zarówno w trakcie, jak i między posiłkami.

### Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji MHD wynosi 49 litrów.

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

Okskarbazepina i MHD przenikają przez łożysko. W jednym przypadku stwierdzono, że stężenia MHD w osoczu matki i w osoczu noworodka były podobne.

### **Metabolizm**

Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez enzymy cytozolowe w wątrobie do MHD, który jest głównie odpowiedzialny za działanie farmakologiczne produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma. MHD jest dalej metabolizowany przez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Niewielkie ilości (4% dawki) są utleniane do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu (pochodnej 10,11-dihydroksylowej, DHD).

### **Wydalanie**

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

Okskarbazepina jest szybko eliminowana z osocza; jej okres półtrwania wynosi pomiędzy 1,3 a 2,3 godzin, podczas gdy okres półtrwania MHD w osoczu wynosi średnio 9,3 + 1,8 godzin.

### **Liniowość lub nielineowość**

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Oxcarbazepin NeuroPharma dwa razy na dobę stężenia MHD w stanie stacjonarnym są osiągnane w osoczu w ciągu 2—3 dni. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, farmakokinetyka MHD ma charakter liniowy i wykazuje zależność od dawki dla zakresu dawek od 300 do 2400 mg na dobę.

### **Szczególne populacje**

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

Przeprowadzono badania farmakokinetyki i metabolizmu okskarbazepiny oraz MHD u zdrowych ochotników oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu jednorazowej doustnej dawki 900 mg. Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę okskarbazepiny ani MHD. Nie badano wpływu produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma u pacjentów z ciężki zaburzeniem czynności wątroby.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Istnieje zależność liniowa pomiędzy klirensiem kreatyniny a klirensiem nerkowym MHD. Gdy Oxcarbazepin NeuroPharma podawany jest w pojedynczej dawce 300 mg, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji MHD ulega wydłużeniu o 60-90% (16 do 19 godzin) a wartość AUC zwiększa się dwukrotnie w porównaniu z osobami dorosłymi z prawidłową czynnością nerek (10 godzin).

### **Dzieci i młodzież**

Farmakokinetyka produktu leczniczego Oxcarbazepin NeuroPharma była oceniana w badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących produkt leczniczy Oxcarbazepin NeuroPharma w dawce od 10 do 60 mg/kg mc. na dobę. Klirens MHD dostosowany do masy ciała zmniejsza się wraz z wiekiem i zwiększaniem się masy ciała, osiągając wartości obserwowane u pacjentów dorosłych. Średni klirens dostosowany do masy ciała u dzieci w wieku od 4 do 12 lat jest około 40% większy niż u pacjentów dorosłych. Na tej podstawie oczekuje się, że ekspozycja na MHD u tych dzieci wynosi około 2/3 wartości spotykanych u pacjentów dorosłych leczonych podobną dawką w przeliczeniu na kg masy ciała. Oczekuje się, że wraz ze zwiększaniem się masy ciała, u pacjentów w wieku 13 lat i starszych klirens MHD w przeliczeniu na kg masy ciała zbliży się do wartości stwierdzonych u pacjentów dorosłych.

### **Pacjentki w ciąży**

Dane uzyskane od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że stężenia MHD w osoczu mogą się stopniowo zmniejszać przez cały okres ciąży (patrz punkt 4.6).

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Po podaniu jednorazowym (300 mg) oraz wielokrotnym (600 mg na 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. Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania, ponieważ dawki terapeutyczne są ustalane indywidualnie.

### **Płeć**

Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce produktu leczniczego zależnych od płci u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uzyskane z konwencjonalnych farmakologicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz genotoksycznością okskarbazepiny i jej farmakologicznie czynnego metabolitu, monohydroksypochoďdnej (MHD) nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach zebrano dowody na nefrotoksyczne działanie leku, czego nie obserwowano w badaniach na psach lub myszach.

### **Immunotoksyczność**

Badania dotyczące immunostymulacji u myszy wykazały, iż MHD (a także w mniejszym stopniu okskarbazepina) mogą wywoływać reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego.

### **Genotoksyczność**

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. na dobę, dla których nie ma marginesu bezpieczeństwa. Po zastosowaniu MHD w dawkach porównywalnych do dawek stosowanych u ludzi, u samic zwierząt obserwowano zaburzenia 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 śmiertelności zarodków i płodów oraz (lub) opóźnienie przed- i (lub) pourodzeniowego rozwoju 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 u leczonych zwierząt obserwowano powstawanie nowotworów wątroby (szczury i myszy), nowotworów jąder i z komórek ziarnistych narządów płciowych żeńskich (szczury). Występowanie nowotworów wątroby było najprawdopodobniej skutkiem indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie to jest słabe lub nie występuje, choć nie można go wykluczyć, u pacjentów stosujących okskarbazepinę. Nowotwory jąder mogły być indukowane przez zwiększone stężenia hormonu luteinizującego. U ludzi nie obserwowano takiego zwiększenia stężenia, dlatego uważa się, że tego typu nowotwory u szczurów nie mają znaczenia klinicznego dla ludzi.



W badaniu działania rakotwórczego MHD u szczurów obserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania nowotworów z komórek ziarnistych w drogach płciowych (w obrębie szyjki macicy i pochwy). Zmiany te występowały 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 jest niejasne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Tabletki powlekane 150 mg**

##### **Rdzeń tabletki:**

krzemionka do użytku stomatologicznego  
celuloza mikrokrystaliczna  
hypromeloza (E464) 3 cP  
hypromeloza 15 cP  
opadry green 03F510008  
hypromeloza (E464) 15 cP  
Krospowidon (typ A)  
Magnezu stearynian (E470b)

##### **Otoczka tabletki:**

Hypromeloza (E464) 6cP  
tytanu dwutlenek (E 171)  
makrogol 8000  
żelaza tlenek żółty (E 172)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)  
żelaza tlenek czarny (E 172)  
talk

#### **Tabletki powlekane 300 mg**

##### **Rdzeń tabletki:**

krzemionka do użytku stomatologicznego  
celuloza mikrokrystaliczna  
hypromeloza (E464) 3 cP  
hypromeloza (E464)15 cP  
krospowidon (typ A) (E1202)  
magnezu stearynian (E470b)

##### **Otoczka tabletki:**

opadry yellow 03F520067  
hypromeloza 6cP  
tytanu dwutlenek (E 171)  
makrogol 8000  
żelaza tlenek żółty (E 172)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)  
talk

#### **Tabletki powlekane 600 mg**

**Rdzeń tabletki:**

krzemionka do użytku stomatologicznego  
celuloza mikrokrystaliczna  
hypromeloza (E464) 3cP  
hypromeloza (E464) 15 cP  
krospowidon (typ A) (E1202)  
magnezu stearynian

**Otoczka tabletki:**

opadry pink 03F540043  
hypromeloza (E464) 6cP  
tytanu dwutlenek (E 171)  
makrogol 8000  
żelaza tlenek żółty (E 172)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)  
talk

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Materiał blistra: PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Blistry po 10, 50, 100, 200 lub 1000 (opakowanie szpitalne) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert- Straße 23  
40764 Langenfeld  
Niemcy

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

**22.03.2019**