

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karbagen, 150 mg, tabletki powlekane
Karbagen, 300 mg, tabletki powlekane
Karbagen, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki leku Karbagen 150 mg, tabletki powlekane zawiera 150 mg okskarbazepiny.
Każda tabletki leku Karbagen 300 mg, tabletki powlekane zawiera 300 mg okskarbazepiny.
Każda tabletki leku Karbagen 600 mg, tabletki powlekane zawiera 600 mg okskarbazepiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki 150 mg zawiera 1,23 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 300 mg zawiera 2,46 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 600 mg zawiera 4,92 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Karbagen 150 mg: Jasnożółta, podłużna, wypukła, tabletki powlekana z tłoczonym napisem „OX|150” po jednej stronie i „G|G” po drugiej stronie. Tabletki ma linię podziału, która ułatwia jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podzielenia tabletki na dwie równe dawki.

Karbagen 300 mg: Jasnożółta, podłużna, wypukła, tabletki powlekana z tłoczonym napisem „OX|300” po jednej stronie i „G|G” po drugiej stronie. Tabletki ma linię podziału, która ułatwia jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podzielenia tabletki na dwie równe dawki.

Karbagen, 600 mg: Jasnożółta, podłużna, wypukła, tabletki powlekana z tłoczonym napisem „OX|600” po jednej stronie i „G|G” po drugiej stronie. Tabletki ma linię podziału, która ułatwia jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podzielenia tabletki na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Karbagen jest wskazany do stosowania w leczeniu częściowych napadów padaczkowych, przechodzących lub nie we wtórne uogólnione napady toniczno-kloniczne.

Produkt leczniczy Karbagen 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

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 są zastępowane okskarbazepiną, dawkę jednocześnie stosowanego(ych) leku(ów) przeciwpadaczkowego(ych) należy stopniowo zmniejszać po rozpoczęciu leczenia okskarbazepiną. W leczeniu skojarzonym, ponieważ 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).

Monitorowanie stężeń terapeutycznych

Efekt terapeutyczny okskarbazepiny wywierany jest głównie za pośrednictwem czynnego metabolitu, pochodnej 10-monohydroksylowej (MHD) okskarbazepiny (patrz punkt 5).

Rutynowe monitorowanie stężenia okskarbazepiny lub MHD nie jest uzasadnione. Jednakże bywa to użyteczne w sytuacjach, kiedy można spodziewać się zmiany klirensu MHD (patrz rozdział 4.4).

Dawka okskarbazepiny może być wówczas dostosowana (w oparciu o stężenia w osoczu mierzone 2-4 godziny po podaniu dawki), tak aby utrzymać maksymalne stężenie MHD w osoczu <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), podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Dawka podtrzymująca

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać maksymalnie o 600 mg na dobę w około jednotygodniowych 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.

Badanie kontrolowane z lekiem stosowanym w monoterapii u pacjentów nieleczonych aktualnie lekami przeciwpadaczkowymi wykazały, że skuteczna jest dawka 1200 mg na dobę; u pacjentów bardziej opornych na leczenie, przedstawianych z innymi lekami przeciwpadaczkowymi na monoterapię okskarbazepiną, wykazano skuteczność dawki 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 jednotygodniowych odstępach czasu, zaczynając od dawki początkowej, do uzyskania pożądanej

odpowiedzi klinicznej. Odpowiedź terapeutyczną obserwuje się po podaniu dawek 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 tolerowała dawkę 2400 mg na dobę dopiero po zmniejszeniu dawkowania 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 i więcej)

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ dawki terapeutyczne są ustalane indywidualnie. Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Należy ściśle monitorować poziom sodu u pacjentów zagrożonych hiponatremią (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. Nie badano stosowania okskarbazepiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podając lek takim pacjentom (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml / min), leczenie okskarbazepiną należy rozpocząć od połowy zwykłej dawki początkowej (300 mg/dobę) i zwiększać dawkę w odstępach co najmniej tygodniowych, do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Zwiększanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga starannejszej obserwacji.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa

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

Dawka podtrzymująca

W badaniach dotyczących leczenia uzupełniającego wykazano, że dawka podtrzymująca 30-46 mg/kg mc. na dobę, osiągnięta w ciągu dwóch tygodni była skuteczna i dobrze tolerowana u 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 mc. 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 określone na podstawie dawkowania przebadanego w badaniach klinicznych z udziałem wszystkich grup wiekowych. W uzasadnionych przypadkach można jednak rozważyć zastosowanie mniejszych dawek początkowych.

Sposób podawania

Podanie doustne

Okskarbazepinę można przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Tabletki mają linię podziału i mogą być przełamane na połowy, co ułatwi pacjentowi połknięcie tabletki. Dla dzieci, które nie potrafią połykać tabletek oraz dla pacjentów, u których wymagana dawka leku nie może być podana przy użyciu tabletek, dostępne są inne postacie farmaceutyczne leku zawierające okskarbazepinę.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

W okresie porejestracyjnym przedstawiano doniesienia o reakcjach nadwrażliwości typu I (natychmiastowych) obejmujących wysypkę, świąd skóry, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz doniesienia o anafilaksji. Przypadki anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego z zajęciem krtani, głośni, warg i powiek opisywano u pacjentów po zażyciu pierwszej lub kolejnych dawek okskarbazepiny. Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje po leczeniu okskarbazepiną, należy ten lek odstawić i włączyć inne leczenie.

Pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę należy poinformować, że u około 25-30% z nich mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (np. ciężkie reakcje skórne) na okskarbazepinę (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości, w tym wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić również u pacjentów bez nadwrażliwości na karbamazepinę w wywiadzie. Reakcje te mogą dotyczyć skóry, wątroby, krwi i układu limfatycznego lub innych narządów. Mogą występować samodzielnie lub jako element reakcji układowej (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące reakcje nadwrażliwości, okskarbazepinę należy natychmiast odstawić.

Objawy skórne

Bardzo rzadko po zastosowaniu okskarbazepiny opisywano groźne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (zespół Lyella) i rumień wielopostaciowy. Pacjenci z ciężkimi reakcjami skórnymi mogą wymagać hospitalizacji, gdyż stany te mogą stanowić zagrożenie dla życia i bardzo rzadko prowadzić do zgonu. Zmiany związane ze stosowaniem okskarbazepiny występowały zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Mediana czasu wystąpienia tych zmian wynosiła 19 dni. Opisano kilka pojedynczych przypadków nawrotu ciężkich reakcji skórných po powtórnej próbie leczenia okskarbazepiną. Pacjenci, u których wystąpiła reakcja skórna po okskarbazepinie, powinni być pilnie zbadani, a lek natychmiast odstawiony, chyba że wysypka na pewno nie jest związana ze stosowaniem okskarbazepiny. W razie odstawiania

leku należy rozważyć zastąpienie okskarbazepiny innym lekiem przeciwpadaczkowym, aby uniknąć napadu padaczkowego. Nie należy ponownie stosować okskarbazepiny u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Allel HLA-B*1502 – u osób pochodzenia chińskiego z populacji Han, pochodzenia tajskiego i z innych populacji azjatyckich

Wykazano, że u osób pochodzenia chińskiego z populacji Han i u osób pochodzenia tajskiego obecność allelu HLA-B*1502 jest ściśle związana z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS - ang. Steven-Johnson Syndrom), toksyczna nekroliza naskórka (TEN - ang. Toxic Epidermal Necrolysis) podczas leczenia karbamazepiną. Struktura chemiczna okskarbazepiny jest podobna do karbamazepiny i jest możliwe, że pacjenci z allelem HLA-B*1502 także mogą być w grupie ryzyka rozwoju SJS/TEN podczas leczenia okskarbazepiną.

Istnieją dane, które sugerują taki związek dla okskarbazepiny. Allel HLA-B*1502 występuje u 10% osób pochodzenia chińskiego z populacji Han oraz u osób pochodzenia tajskiego. Jeżeli jest to możliwe, to osoby te, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub chemicznie pokrewną substancją czynną powinny podlegać badaniom przesiewowym na obecność tego allelu. W razie obecności allelu HLA-B*1502 u pacjentów pochodzących z wyżej wymienionych populacji, stosowanie okskarbazepiny można rozważyć, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko.

Ze względu na częstość występowania tego allelu wśród innych populacji azjatyckich (np. u ponad 15% populacji filipińskiej i malajskiej), można rozważyć w grupie ryzyka genetyczne badania przesiewowe na występowanie allelu HLA-B*1502.

Częstość występowania allelu HLA-B*1502 jest nieznaczna w populacjach europejskich, afrykańskich, latynoskich oraz w japońskiej i koreańskiej (<1%).

Częstości występowania allelu odpowiadają 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 wystarcza, aby zwiększyć ryzyko SJS, odsetek pacjentów, którzy mogą być narażeni na ryzyko jest prawie dwa razy większe niż częstość występowania allelu.

HLA-A*3101 allele – populacje pochodzenia europejskiego i japońska

Istnieją doniesienia wskazujące na związek HLA-A*3101 ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia indukowanych karbamazepiną skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa- Johnsona (SJS), martwicy toksyczno- rozplywnej naskórka (TEN - ang. Toxic Epidermal Necrolysis), wysypki polekowej z eozynofilią (DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia) lub niezbyt ciężkiej ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP - ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis) i wysypki grudkowo-plamkowej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość występowania allelu HLA-A*3101 różni się znacznie w zależności od grup etnicznych. Częstość występowania HLA-A*3101 w populacjach europejskich i latynoskich wynosi 2 do 5% oraz około 10% w populacji japońskiej.

Obecność allelu HLA-A* 3101 może zwiększyć ryzyko wystąpienia reakcji skórnych indukowanych karbamazepiną (głównie o mniejszym nasileniu) z 5,0% w ogólnej populacji do 26,0% u osób pochodzenia europejskiego, podczas gdy jego brak może zmniejszyć ryzyko z 5,0% do 3,8 %.

HLA-A*3101 allele – inne populacje

Częstość występowania tego allelu szacuje się na mniej niż 5% w większości populacji Australii, Azji, Afryki i Ameryki Północnej z pewnymi wyjątkami, gdzie wynosi od 5 do 12%. Częstość występowania powyżej 15% stwierdza się w niektórych grupach etnicznych w Ameryce Południowej (Argentyna i Brazylia), Ameryce Północnej (amerykańskie plemiona Nawahów i Siuksów oraz Sonora

Seri w Meksyku) i południowych Indii (Tamil Nadu), a od 10% do 15% w innych rdzennych grupach etnicznych z tych regionów.

Częstość występowania alleli odpowiada odsetkowi chromosomów będących nośnikami danych alleli w populacji. Ponieważ u człowieka obecne są dwie kopie każdego chromosomu, ale nawet jedna kopia allelu HLA-A*3101 wystarcza, aby zwiększyć ryzyko SJS, odsetek pacjentów, którzy mogą być narażeni na ryzyko jest prawie dwa razy większe niż częstość występowania alleli.

Brak wystarczających danych wspierających rekomendację dla wykonywania badań przesiewowych na występowanie allelu HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepina lub chemicznie pokrewnymi lekami.

W przypadku dodatnich wyników badania na występowanie allelu HLA-A*3101 u pacjentów pochodzenia europejskiego albo japońskiego, stosowanie karbamazepiny lub chemicznie pokrewnych leków można rozważyć, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko.

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. Podobnie jest w przypadku genu HLA-A*3101 w odniesieniu do ryzyka SJS, TEN, DRESS, AGEP lub wysypki grudkowo-plamistej. Nie badano roli innych czynników, takich jak dawka leku przeciwpadaczkowego, stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, jednoczesne stosowanie innych leków, współistniejące choroby oraz stopień dokładności kontroli dermatologicznej, które mogą mieć udział w rozwoju tych ciężkich skórnych działań niepożądanych 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 napadów padaczkowych

Po zastosowaniu okskarbazepiny zgłaszano nasilenie napadów padaczkowych. Zwiększenie ryzyka jest widoczne szczególnie u dzieci, może jednak wystąpić także u dorosłych. W razie nasilenia się napadów padaczkowych należy odstawić okskarbazepinę.

Hiponatremia

Stężenia sodu w surowicy poniżej 125 mmol/l, zwykle bezobjawowe i niewymagające modyfikacji terapii, obserwowano nawet u 2,7% pacjentów leczonych okskarbazepiną. Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych wskazuje, że stężenia sodu w surowicy powracały do normy po zmniejszeniu dawki okskarbazepiny, odstawieniu leku lub po zastosowaniu leczenia zachowawczego (np. ograniczenie podaży płynów). U chorych ze współistniejącymi chorobami nerek związanymi z małym stężeniem sodu (np. z zespołem przypominającym zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny) lub u chorych leczonych jednocześnie lekami zmniejszającymi stężenie sodu (np. diuretyki, desmopresyna) bądź niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (np. indometacyna), przed rozpoczęciem terapii należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy. Następnie stężenie sodu w surowicy należy sprawdzić po około 2 tygodniach, a potem w odstępach miesięcznych, przez trzy pierwsze miesiące leczenia, lub w razie potrzeby. Wspomniane czynniki

ryzyka odnoszą się szczególnie do osób w podeszłym wieku. Takie samo postępowanie dotyczące kontroli stężenia sodu obowiązuje w przypadku pacjentów leczonych okskarbazepiną, u których włączane są leki zmniejszające stężenie sodu. Generalnie, jeśli w czasie terapii okskarbazepiną wystąpią objawy kliniczne mogące sugerować hiponatremię (patrz punkt 4.8), należy rozważyć oznaczenie stężenia sodu w surowicy. U innych chorych można oceniać stężenia sodu w surowicy w ramach rutynowych badań laboratoryjnych.

U wszystkich chorych z zaburzeniami pracy serca i wtórną niewydolnością serca należy regularnie kontrolować masę ciała w celu określenia stopnia retencji płynów. W przypadku zatrzymania płynów lub nasilenia się niewydolności serca należy skontrolować stężenie sodu w surowicy. Jeśli stwierdzi się hiponatremię, ważnym środkiem zaradczym jest ograniczenie spożycia wody. W związku z tym, że okskarbazepina może bardzo rzadko prowadzić do zaburzenia przewodzenia w sercu, osoby z istniejącymi wcześniej zaburzeniami przewodzenia (jak 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 okskarbazepiny.

Czynność wątroby

Opisywano bardzo rzadko przypadki zapalenia wątroby, z których większość miała łagodny przebieg. W razie podejrzenia zaburzeń wątrobowych należy skontrolować parametry czynności wątroby i rozważyć odstawienie okskarbazepiny. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) należy zachować ostrożność podczas leczenia okskarbazepiną, zwłaszcza podczas ustalania dawki początkowej i zwiększania dawki. Należy rozważyć konieczność monitorowania poziomu MHD w osoczu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Objawy hematologiczne

Bardzo rzadko w okresie porejestacyjnym u chorych leczonych okskarbazepiną zgłaszano doniesienia na temat agranulocytozy, anemii aplastycznej i pancytopenii (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się cechy istotnego zahamowania czynności szpiku kostnego należy rozważyć odstawienie 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, 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.

W związku z tym pacjentów należy obserwować pod kątem objawów świadczących o myślach i zachowaniach samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy doradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby w razie wystąpienia objawów świadczących o myślach i zachowaniach samobójczych skontaktowali się z lekarzem.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować, że stosowanie okskarbazepiny jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może być przyczyną nieskuteczności tego rodzaju

antykoncepcji (patrz punkt 4.5). W czasie stosowania okskarbazepiny zaleca się stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Alkohol

W razie spożywania alkoholu w czasie leczenia okskarbazepią należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowego działania uspokajającego.

Odstawienie leku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę okskarbazepiny należy zmniejszać stopniowo, aby zminimalizować ryzyko występowania napadów padaczkowych o nasilonej częstotliwości.

Monitorowanie stężenia w osoczu

Chociaż związek między dawkowaniem a stężeniem okskarbazepiny w osoczu oraz między stężeniem w osoczu a skutecznością kliniczną i tolerancją, jest raczej wątpliwy, to monitorowanie stężenia w osoczu może być przydatne do oceny stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych lub w sytuacjach, gdy należy spodziewać się zmiany klirensu MHD, takich jak:

- zmiany 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).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, całkowity niedobór laktazy, czy zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

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* izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P450 odpowiedzialnych głównie za metabolizm bardzo dużej liczby produktów leczniczych, na przykład produktów o działaniu immunosupresyjnym (np. cyklosporyna, takrolimus), doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz poniżej) i niektórych innych leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepina), czego efektem jest zmniejszone stężenie 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 swoje enzymy z tej grupy nie jest znany). W związku z tym okskarbazepina i MHD mogą *in vivo* wywierać niewielki pobudzający wpływ na metabolizm leków usuwanych głównie poprzez sprzężanie za pomocą UDP-glukuronylotransferaz. W przypadku rozpoczęcia leczenia okskarbazepiną lub zmiany dawki leku osiągnięcie nowego poziomu indukcji może potrwać około 2-3 tygodni.

W przypadku przerwania leczenia okskarbazepiną konieczne może okazać się zmniejszenie dawek innych jednocześnie stosowanych leków. Decyzję taką należy podjąć na podstawie oceny klinicznej pacjenta i (lub) oznaczania stężenia leków w osoczu. Indukcja enzymatyczna prawdopodobnie stopniowo zmniejszy się w ciągu 2-3 tygodni po zakończeniu leczenia okskarbazepiną.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: Wykazano, że okskarbazepina ma 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 zmniejszyły się odpowiednio

o 48-52% i 32-52%. Z tego powodu jednoczesne stosowanie okskarbazepiny i hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być przyczyną nieskuteczności tej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4). Należy stosować inne skuteczne metody antykoncepcji.

Zahamowanie aktywności enzymów

Okskarbazepina i MHD hamują aktywność CYP2C19. W związku z tym, w razie stosowania dużych dawek okskarbazepiny jednocześnie z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoina) mogą wystąpić interakcje. Stężenia fenytoiny w osoczu zwiększały się maksymalnie o 40%, gdy okskarbazepinę podawano w dawkach powyżej 1200 mg na dobę (patrz tabela poniżej przedstawiająca podsumowanie wyników uzyskanych dla innych leków przeciwdrgawkowych). W takim przypadku konieczna może okazać się redukcja dawki jednocześnie stosowanej fenytoiny (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwpadaczkowe i indukujące enzymy

Możliwe interakcje okskarbazepiny z innymi lekami przeciwpadaczkowymi były oceniane w badaniach klinicznych. Wpływ tych interakcji na średnie wartości AUC i C_{min} zestawiono w poniższej tabeli.

Interakcje między lekami przeciwpadaczkowymi i okskarbazepiną.

Lek przeciwpadaczkowy	Wpływ okskarbazepiny na lek przeciwpadaczkowy	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na MHD
Jednoczesne stosowanie	Stężenie	Stężenie
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%

Wykazano, że silne induktory enzymów cytochromu P450 i (lub) UGT (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i fenobarbital) zmniejszają (o 29-49%) stężenia MHD w osoczu u dorosłych; u dzieci w wieku 4-12 lat klirens MHD zwiększał się o około 35%, gdy podawano jeden z trzech leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy w porównaniu z monoterapią. Jednoczesne leczenie okskarbazepiną i lamotryginą wiązało się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (nudności, senność, zawroty głowy i bóle głowy). W razie podawania jednocześnie z okskarbazepiną jednego lub kilku leków przeciwpadaczkowych, należy indywidualnie dla każdego pacjenta rozważyć staranne dostosowanie dawkowania i (lub) monitorowanie stężenia leków w osoczu, szczególnie u dzieci leczonych jednocześnie lamotryginą.

W przypadku okskarbazepiny nie obserwowano autoindukcji.

Interakcje z innymi lekami

Cymetydyna, erytromycyna, wiloksazylna, warfaryna i dekstropropoksyfen nie miały wpływu na farmakokinetykę MHD.

Teoretycznie, biorąc pod uwagę strukturalne podobieństwo okskarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, możliwe są interakcje między okskarbazepiną a MAOI (inhibitory monoaminooksydazy).

Pacjenci leczeni trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi uczestniczyli w badaniach klinicznych i nie obserwowano u nich istotnych klinicznie interakcji.

Jednoczesne stosowanie litu i okskarbazepiny może nasilać działanie neurotoksyczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i metody antykoncepcji

Okskarbazepina może wpływać na działanie doustnych leków 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 przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych:

W populacji leczonej stwierdzano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych w związku ze stosowaniem leczenia wieloma lekami, zwłaszcza w schematach wielolekowych zawierających walproinian.

Ponadto, nie należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ nasilenie choroby jest szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane z okskarbazepiną:

Dostępna jest umiarkowana liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (300-1000 ciąż). Jednak dane dotyczące związków okskarbazepiny z wadami wrodzonymi są ograniczone. Nie notuje się zwiększenia całkowitego odsetka wad rozwojowych po zastosowaniu okskarbazepiny, w porównaniu z ich częstością w populacji ogólnej (2-3%). Niemniej jednak na podstawie takiej liczby danych nie można całkowicie wykluczyć umiarkowanego ryzyka działań teratogennych.

Biorąc to pod uwagę:

- Jeśli kobieta przyjmująca okskarbazepinę zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy ponownie starannie ocenić stosowanie tego leku. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę a jeśli to możliwe, należy zastosować monoterapię, przynajmniej w pierwszych 3 miesiącach ciąży.
- W czasie ciąży nie wolno przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego okskarbazepiną, gdyż zaostrzenie choroby jest szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Monitorowanie i zapobieganie:

Niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do niedoboru kwasu foliowego, co może być przyczyną wystąpienia nieprawidłowości u płodu. Suplementację kwasu foliowego zaleca się przed zajściem w ciążę i w czasie ciąży. Jednak ze względu na to, że nie udowodniono skuteczności takiej suplementacji, należy proponować diagnostykę prenatalną również tym kobietom, u których stosuje się suplementację kwasu foliowego.

Wyniki pochodzące od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że osoczowe stężenia aktywnego metabolitu okskarbazepiny, pochodnej 10-monohydroksylowej (MHD), mogą stopniowo zmniejszać się w czasie ciąży. U kobiet przyjmujących okskarbazepinę w czasie ciąży zaleca się staranne monitorowanie odpowiedzi klinicznej, aby zapewnić utrzymanie odpowiedniej kontroli napadów.

Należy rozważyć badanie zmian w stężeniach MHD w osoczu. W przypadku zwiększania dawek leku w czasie ciąży można rozważyć również monitorowanie stężeń MHD w osoczu po porodzie.

U noworodka:

U noworodków opisywano zaburzenia krzepnięcia spowodowane lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy wątrobowe. W ostatnich tygodniach ciąży oraz u noworodka należy dla ostrożności, jako środek zapobiegawczy, podawać witaminę K₁.

Karmienie piersią

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) są wydzielane do mleka kobiecego. Dla obu związków stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi 0,5. Wpływ na dziecko narażone na działanie okskarbazepiny w ten sposób jest nieznan. W związku z tym okskarbazepiny nie należy stosować w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi. U szczurów nie obserwowano wpływu okskarbazepiny na płodność. Wpływ na rozrodczość u samic szczurów obserwowano dla MHD 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 po zmianie 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 opisywane działania niepożądane to: senność, bóle i zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty oraz zmęczenie, które występują u ponad 10% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa został opracowany na podstawie działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych w związku ze stosowaniem okskarbazepiny. Pod uwagę wzięto również znaczące klinicznie raporty na temat działań niepożądanych uzyskane z programów obejmujących konkretnych pacjentów oraz doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często: $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10000$; częstość nieznaną: nie można jej określić na podstawie dostępnych danych.*

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.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Leukopenia
Bardzo rzadko:	Małopłytkowość
Częstość nieznana:	Hamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Nadwrażliwość [#]
Częstość nieznana:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Zwiększenie masy ciała
Częstość nieznana:	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Hiponatremia [†]
Bardzo rzadko:	Hiponatremia związana z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi takimi jak drgawki, encefalopatia, zaburzenia świadomości, splątanie (patrz również inne działania niepożądane w części „Zaburzenia układu nerwowego”), zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie), niedoczynność tarczycy, wymioty, nudności [†] .
Częstość nieznana:	Zespół przypominający zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny (z objawami: letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy, wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe).
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu, stan splątania, depresja, apatia,
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Senność, bóle głowy, zawroty głowy
Często:	Ataksja, drżenie mięśni, oczopląs, zaburzenia koncentracji uwagi, amnezja
Częstość nieznana:	Zaburzenia mowy (w tym dyszartria); częstsze podczas zwiększania dawki okskarbazepiny
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Podwójne widzenie.
Często:	Nieostre 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 tętnicze
Zaburzenia przewodu pokarmowego	
Bardzo Często:	Wymioty, nudności.
Często:	Biegunka, bóle brzucha, zaparcia.
Bardzo rzadko:	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:	Wysypka, łysienie, trądzik.
Niezbyt często:	Pokrzywka.

Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa- Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4).
Częstość nieznana:	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)** , ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
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.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Astenia.
Badania	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi.
Częstość nieznana:	Zmniejszenie stężenia T4 (o niepewnym znaczeniu klinicznym)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Częstość nieznana:	Upadki

* Klasyfikacja częstości występowania objawów według grupy CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences; Rada Międzynarodowych Organizacji Medycznych)

Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość wielonarządowa) charakteryzująca się objawami, takimi jak wysypka, gorączka. Może mieć ona wpływ na inne narządy lub układy: krew i układ chłonny (np. eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, limfadenopatia, powiększenie śledziony), wątrobę (np. zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby), mięśnie i stawy (np. obrzęk stawów, bóle mięśni, bóle stawów), układ nerwowy (np. encefalopatia wątrobowa), nerki (np. śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, białkomocz), płuca (np. obrzęk płuc, astma, skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność), obrzęk naczynioruchowy.

† W czasie leczenia okskarbazepiną odnotowano stężenie sodu w surowicy poniżej 125 mmol/l u 2,7% pacjentów z częstością występowania „często” (patrz punkt 4.4), przebiegające zwykle bezobjawowo i nie wymagające dostosowania dawki.

Bardzo rzadko hiponatremia jest związana z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi takimi jak drgawki, encefalopatia, zaburzenia świadomości, splątanie (patrz również inne działania niepożądane w części „Zaburzenia układu nerwowego”), zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie), niedoczynność tarczycy, wymioty, nudności. Zwykle hiponatremia występowała w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia okskarbazepiną, choć zdarzali się pacjenci, u których stężenie sodu w surowicy po raz pierwszy zmniejszyło się do <125 mmol/l po ponad roku od rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.4).

****Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych i przypadków opisanych w piśmiennictwie (częstość nieznana):** Wymienione działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu okskarbazepiny, pochodzą z raportów spontanicznych oraz z przeglądu literatury. Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości, która w związku z tym jest sklasyfikowana jako częstość nieznana.

Dzieci i młodzież

Zasadniczo profil bezpieczeństwa u dzieci był podobny do tego obserwowanego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.1).

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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy przedmiotowe i 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 swoistej odtrutki. W zależności od potrzeby należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy rozważyć usunięcie leku z organizmu poprzez płukanie żołądka i (lub) inaktywację leku przez podanie węgla aktywnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu

Kod ATC: N 03 AF 02

Mechanizm działania

Działanie farmakologiczne okskarbazepiny wywiera przede wszystkim jej metabolit (MHD) (patrz punkt 5.2). Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD polega głównie na blokowaniu wrażliwych na napięcie kanałów sodowych, co powoduje stabilizację nadmiernie pobudzonych błon włókien nerwowych, hamowanie powtarzalnych wyładowań neuronów i zmniejszenie przekaźnictwa bodźców synaptycznych. Poza tym do działania przeciwdrgawkowego może przyczyniać się wzmożone przewodnictwo potasowe i modulacja zależnych od napięcia

kanałów wapniowych. Nie stwierdzono istotnych interakcji z miejscami receptorowymi neuroprzekazników lub modulatorów w mózgu.

Działanie farmakodynamiczne

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit są silnymi i skutecznymi środkami przeciwdrgawkowymi u zwierząt. Chroniły one gryzonia przed uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi i w mniejszym stopniu, przed napadami klonicznymi oraz zapobiegały lub zmniejszały częstość przewlekłe nawracających napadów częściowych u małych rebusów z implantami aluminiowymi. Nie obserwowano rozwoju tolerancji na okskarbazepinę ani MHD (czyli osłabienia działania przeciwdrgawkowego) w leczeniu napadów toniczno-klonicznych w przypadku codziennego podawania leku myszom i szczurom przez, odpowiednio, 5 dni lub 4 tygodnie.

Badania farmakodynamiczne/skuteczności

Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono w Indiach wielośrodkowe, prospektywne, nieporównawcze, trwające 24 tygodnie badanie obserwacyjne z otwartą próbą. 256 dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca do 19 lat) z uogólnionymi (pierwotnie lub wtórnie) napadami toniczno-klonicznymi z populacji badanej liczącej 816 pacjentów leczono okskarbazepiną stosowaną w monoterapii. Początkowa dawka okskarbazepiny u wszystkich pacjentów w wieku powyżej 6 lat wynosiła od 8 do 10 mg/kg mc. na dobę w 2 dawkach podzielonych. W przypadku 27 uczestników w wieku od 1 miesiąca do 6 lat dawka początkowa mieściła się w przedziale od 4,62 do 27,27 mg/kg mc. na dobę, a dawka podtrzymująca w przedziale od 4,29 do 30,00 mg/kg mc. na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie częstotliwości napadów w 24 tygodniu badania, w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie wiekowej od 1 miesiąca do 6 lat (n=27) liczba napadów zmieniła się z 1 [przedział] [1-12] na 0 [0-2], w grupie wiekowej od 7 do 12 lat (n=77) częstotliwość napadów zmieniła się z 1 [1-22] na 0 [0-1], a w grupie wiekowej od 13 do 19 lat (n=152) częstotliwość zmieniła się z 1 [1-32] na 0 [0-3].

Dzieci i młodzież

Nie stwierdzono żadnych szczególnych zagrożeń bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży. Dane z badania potwierdzające stosunek korzyści do ryzyka u dzieci w wieku poniżej 6 lat są niejednoznaczne (patrz punkt 4.2).

Na podstawie danych z randomizowanych badań z grupą kontrolną nie zaleca się stosowania okskarbazepiny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie wykazano jej skuteczności ani bezpieczeństwa w sposób dostateczny (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono dwa randomizowane badania dotyczące skuteczności i z kontrolą dawki, w których osoby oceniające nie znaly przydziałów do grup (badanie 2339 i badanie 2340). Włączono do nich dzieci i młodzież w wieku od 1 miesiąca do <17 lat (n=31 pacjentów w wieku od 6 do <17 lat; n=189 pacjentów w wieku <6 lat). Ponadto przeprowadzono szereg otwartych badań z udziałem dzieci. Zasadniczo profil bezpieczeństwa okskarbazepiny u młodszych dzieci (w wieku <6 lat) był porównywalny do tego obserwowanego u dzieci starszych (w wieku ≥6 lat). Jednak w niektórych badaniach z udziałem dzieci młodszych (w wieku <4 lat) i starszych (w wieku ≥4 lat) stwierdzono ≥5-krotną różnicę pod względem częstości występowania drgawek (odpowiednio 7,9% i 1,0%) oraz stanu padaczkowego (odpowiednio 5% i 1%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym okskarbazepina jest całkowicie wchłaniana i intensywnie metabolizowana do farmakologicznie aktywnego metabolitu (MHD).

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

W badaniu bilansu masy u człowieka jedynie 2% całkowitej radioaktywności w osoczu zależało od niezmięnionej okskarbazepiny, około 70% zależało od MHD, a pozostała ilość można było przypisać nieistotnym wtórnym metabolitom, które były szybko eliminowane.

Pokarm nie ma wpływu na szybkość i stopień wchłaniania okskarbazepiny, dlatego może być przyjmowana razem z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji MHD wynosi 49 litrów.

Około 40 % MHD wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. W zakresie dawek terapeutycznych wiązanie z białkami nie zależy od stężenia leku w osoczu. Okskarbazepina i MHD nie wiążą się z kwaśną alfa-1- glikoproteina.

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

Metabolizm

Okskarbazepina jest szybko redukowana przez enzymy cytozolowe w wątrobie do MHD, który jest głównie odpowiedzialny za farmakologiczne działanie okskarbazepiny. MHD jest dalej metabolizowany poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Niewielkie ilości (4% dawki) ulegają oksydacji do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu (pochodnej 10,11-dihydroksylowej, DHD).

Eliminacja

Okskarbazepina jest usuwana z organizmu głównie w postaci metabolitów wydalanych przede wszystkim przez nerki. Ponad 95% dawki można znaleźć w moczu, przy czym mniej niż 1% stanowi niezmięciona okskarbazepina. Z kałem wydalana jest mniej niż 4% podanej dawki. Około 80% dawki wydalana jest z moczem albo w postaci glukuronidów MHD (49%) albo jako niezmięiony MHD (27%), natomiast nieaktywny DHD stanowi około 3%, a sprzężona okskarbazepina około 13% dawki.

Okskarbazepina jest szybko eliminowana z osocza, a jej pozorny okres półtrwania wynosi od 1,3 do 2,3 godzin, w przeciwieństwie do MHD, którego pozorny okres półtrwania wynosi średnio $9,3 \pm 1,8$ godzin.

Liniowość i proporcjonalność dawki

Przy podawaniu okskarbazepiny 2 razy na dobę, stężenia MHD w stanie stacjonarnym są osiągnięte w ciągu 2-3 dni. W stanie stacjonarnym farmakokinetyka MHD ma charakter liniowy i wykazuje zależność od dawki dla zakresu dawek od 300 do 2400 mg/ dobę.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Farmakokinetykę i metabolizm okskarbazepiny i MHD oceniano u zdrowych ochotników i u osób z zaburzoną czynnością wątroby po podaniu pojedynczej dawki doustnej 900 mg. Łagodne

i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę okskarbazepiny ani MHD. Nie badano okskarbazepiny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Istnieje zależność liniowa między klirensiem kreatyniny a nerkowym klirensiem MHD. W przypadku podawania okskarbazepiny w pojedynczej dawce 300 mg u osób z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji MHD wydłuża się o 60-90% (16 do 19 godzin), a wartość AUC zwiększa się dwukrotnie w porównaniu z osobami dorosłymi o prawidłowej czynności nerek (10 godzin).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę okskarbazepiny oceniano w badaniach klinicznych u dzieci przyjmujących lek w dawkach 10-60 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 dorosłych. Średni klirens dostosowany do masy ciała u dzieci w wieku 4-12 lat jest o około 40% większy niż u dorosłych. W związku z tym oczekuje się, że ekspozycja na MHD u dzieci wynosi około 2/3 poziomu spotykanego u dorosłych leczonych podobną dawką w przeliczeniu na masę ciała. Oczekuje się, że w miarę zwiększania się masy ciała, u pacjentów w wieku 13 lat i starszych, klirens MHD w przeliczeniu na kg masy ciała zbliży się do wartości stwierdzanych u dorosłych.

Pacjentki w ciąży

Wyniki pochodzące od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że osoczowe stężenia MHD mogą stopniowo zmniejszać się w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu dawki pojedynczej (300 mg) lub dawek wielokrotnych (600 mg na dobę) okskarbazepiny u ochotników w podeszłym wieku (60-82 lata) maksymalne stężenie MHD w osoczu i wartości AUC były o 30%-60% większe niż u ochotników w młodszym wieku (18-32 lata). Porównanie klirensu kreatyniny u osób młodszych i osób w podeszłym wieku wskazuje, że różnice te zależą od związanego z wiekiem zmniejszenia klirensu kreatyniny. Nie są konieczne żadne szczególne zalecenia odnośnie dawkowania, ponieważ dawki terapeutyczne są ustalane indywidualnie.

Płeć

U dzieci, dorosłych oraz osób w podeszłym wieku nie obserwowano różnic w farmakokinetyce leku zależnych od płci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i genotoksyczności nie wskazują na szczególne zagrożenia dla człowieka ze strony okskarbazepiny ani jej aktywnego farmakologicznie metabolitu, pochodnej monohydroksylowej (MHD).

Dowody działania nefrotoksycznego stwierdzono w badaniach toksyczności dawek wielokrotnych u szczurów, ale nie stwierdzono ich w badaniach u psów i myszy.

Immunotoksyczność

Badania dotyczące immunostymulacji u myszy wykazały, że MHD (a w mniejszym stopniu okskarbazepina) może indukować opóźnioną reakcję nadwrażliwości.

Genotoksyczność

W jednym teście Amesa *in vitro* bez aktywacji metabolicznej okskarbazepina zwiększała częstość mutacji w jednym z pięciu szczepów bakterii. Okskarbazepina i MHD powodowały wzrost aberracji chromosomowych i (lub) poliploidii w teście na komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro* bez aktywacji metabolicznej. MHD dała ujemny wynik testu Amesa, 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 aneugenicnych (tworzenie mikrojąder) w teście na szpiku kostnym szczura *in vivo*.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Okskarbazepina w doustnej dawce do 150 mg/kg mc./dobę, dla której nie ma marginesu bezpieczeństwa, nie miała wpływu na płodność szczurów obu płci. Dla dawek MHD porównywalnych do dawek stosowanych u ludzi (patrz punkt 4.6) u samic zwierząt obserwowano zaburzenia cyklu rujowego, zmniejszenie liczby ciałek żółtych, implantacji i żywych zarodków. 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. Wyniki te uzyskano stosując dawki toksyczne dla matki (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość

W badaniach karcynogenności u leczonych zwierząt indukowano nowotwory wątroby (szczury i myszy), nowotwory jąder i z komórek ziarnistych żeńskich narządów płciowych (szczury). Występowanie nowotworów wątroby miało najprawdopodobniej związek z indukcją mikrosomalnych enzymów wątrobowych; u ludzi leczonych okskarbazepiną działanie indukcyjne jest słabe lub nieobecne, choć nie można go wykluczyć. Nowotwory jąder mogły być indukowane przez zwiększone stężenia hormonu luteinizującego. U ludzi nie obserwowano takiego wzrostu stężenia, dlatego uważa się, że nowotwory tego typu nie mają znaczenia klinicznego dla ludzi. W badaniu karcynogenności MHD u szczurów stwierdzono zależne od dawki zwiększenie częstości występowania nowotworów z komórek ziarnistych w drogach płciowych (szyjka macicy i pochwa). Zmiany te występowały po narażeniu na lek porównywalnym z przewidywanym narażeniem klinicznym. Mechanizm rozwoju tych nowotworów nie został w pełni wyjaśniony, ale może on mieć związek ze zwiększonym stężeniem estradiolu właściwym dla szczurów. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian jest niejasne.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Krospowidon

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Buff II OY-LS-37200:

Tytanu dwutlenek (E171)

Laktoza jednowodna

Makrogol 4000

Hypromeloza

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Opadry White II OY-LS-28908:

Tytanu dwutlenek (E171)

Laktoza jednowodna

Makrogol 4000

Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabletek powlekanych.

Pojemniki z polipropylenu z zakrętką z polietylenu i opcjonalnie wypełniaczem ubytku z polietylenu.

Wielkości opakowań: 100, 200, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13

Irlandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Karbagen, 150 mg – 12892

Karbagen, 300 mg – 12890

Karbagen, 600 mg – 12891

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 października 2012

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

11/2020