

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

KARBOX 150 mg filmsko obložene tablete
KARBOX 300 mg filmsko obložene tablete
KARBOX 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 150-mg tableta vsebuje 150 mg okskarbazepina.
Ena 300-mg tableta vsebuje 300 mg okskarbazepina.
Ena 600-mg tableta vsebuje 600 mg okskarbazepina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 150-mg tableta vsebuje 1,23 mg laktoze monohidrata.
Ena 300-mg tableta vsebuje 2,46 mg laktoze monohidrata.
Ena 600-mg tableta vsebuje 4,92 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

150 mg: podolgovate, običajno izbočene, rjavo-rumene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "OX|150" na eni strani in "G|G" na drugi. Tableta ima razdelilno zarezo, ki je namenjena delitvi tablete zaradi lažjega požiranja in ne delitvi na enaka odmerka.

300 mg: podolgovate, običajno izbočene, rjavo-rumene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "OX|300" na eni strani in "G|G" na drugi. Tableta ima razdelilno zarezo, ki je namenjena delitvi tablete zaradi lažjega požiranja in ne delitvi na enaka odmerka.

600 mg: podolgovate, običajno izbočene, rjavo-rumene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "OX|600" na eni strani in "G|G" na drugi. Tableta ima razdelilno zarezo, ki je namenjena delitvi tablete zaradi lažjega požiranja in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Karbox je indicirano za zdravljenje epilepsije s parcialnimi napadi, z ali brez sekundarno generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov.

Zdravilo Karbox je namenjeno za samostojno zdravljenje ali za dodatno zdravljenje odraslih in otrok, starih 6 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Pri samostojnem zdravljenju in pri dodatnem zdravljenju je treba zdravljenje z okskarbazepinom uvajati s klinično učinkovitim odmerkom, razdeljenim na dva odmerka. Odmerek lahko povečujemo glede na klinični odziv bolnika. Če drugo antiepileptično zdravilo zamenjamo z okskarbazepinom, moramo pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Karbox postopoma zmanjševati odmerek drugega antiepileptičnega zdravila. V primeru dodatnega zdravljenja bo zaradi povečane skupne količine antiepileptičnih zdravil morda potrebno zmanjšati odmerke drugih antiepileptičnih zdravil in/ali počasneje povečevati odmerek okskarbazepina (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje terapevtske učinkovitosti zdravila

Terapevtski učinek okskarbazepina je v prvi vrsti dosežen preko aktivnega presnovka 10-monohidroksi derivata okskarbazepina (MHD) (glejte poglavje 5).

Rutinsko spremljanje plazemskih koncentracij okskarbazepina ali MHD ni obvezno, je pa lahko koristno v situacijah, kjer pričakujemo spremenjeni očistek MHD (glejte poglavje 4.4). V teh situacijah bo morda potrebno prilagoditi odmerek okskarbazepina (na osnovi plazemskih koncentracij, izmerjenih 2-4 ure po zaužitju odmerka) za zagotovitev največjih plazemskih koncentracij MHD < 35 mg/l.

Odrasli

Samostojno zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek

Zdravilo Karbox uvajamo z odmerkom 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan), razdeljenim na dva odmerka.

Vzdrževalni odmerek

Če je to klinično upravičeno, lahko začetni odmerek povečujemo po največ 600 mg/dan, v časovnih razmikih približno enega tedna, dokler ne dosežemo želenega kliničnega odziva. Terapevtske učinke dosežemo z odmerki okskarbazepina med 600 mg/dan in 2.400 mg/dan.

V nadzorovanih študijah samostojnega zdravljenja pri bolnikih, ki se še niso zdravili z antiepileptičnimi zdravili, je bil učinkovit odmerek 1.200 mg/dan. Pri manj občutljivih bolnikih, pri katerih so opravili prehod z drugih antiepileptičnih zdravil na samostojno zdravljenje z okskarbazepinom, je bil učinkovit odmerek 2.400 mg/dan.

Največji priporočeni odmerek

V nadzorovanih bolnišničnih pogojih so v 48 urah dosegli povečanje odmerka do največ 2.400 mg/dan.

Dodatno zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek

Zdravilo Karbox uvajamo z odmerkom 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan), razdeljenim na dva odmerka.

Vzdrževalni odmerek

Če je to klinično upravičeno, lahko začetni odmerek povečujemo po največ 600 mg/dan, v časovnih razmikih približno enega tedna, dokler ne dosežemo želenega kliničnega odziva. Terapevtski odziv dosežemo z odmerki med 600 mg/dan in 2.400 mg/dan.

Največji priporočeni odmerek

V nadzorovanih študijah dodatnega zdravljenja so bili učinkoviti dnevni odmerki med 600 in 2.400 mg/dan, čeprav večina bolnikov ni mogla prenašati odmerka 2.400 mg/dan brez zmanjšanja

odmerka drugih antiepileptičnih zdravil, predvsem zaradi pojava neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčevjem. Dnevni odmerki nad 2.400 mg/dan v kliničnih študijah niso sistematično preučevali.

Starejši bolniki (stari 65 let in več)

Ker se starejšim bolnikom terapevtske odmerke prilagaja individualno, za odmerjanje ni posebnih priporočil. Pri starejših bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte poglavje spodnje informacije o odmerjanju pri ledvični okvari). Pri bolnikih s tveganjem za pojav hiponatriemije je potrebno skrbno spremljanje vrednosti natrija v krvi (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerjanja ni potrebna. Zdravila Karbox niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, zato je pri odmerjanju pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je potrebno zdravljenje z zdravilom Karbox začeti s polovico običajnega začetnega odmerka (300 mg/dan), ki ga nato povečujemo v razmikih najmanj enega tedna, da dosežemo želeni klinični odziv (glejte poglavje 5.2).

Povečevanje odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro lahko zahteva bolj pozorno spremljanje.

Pediatrična populacija

Priporočeni začetni odmerek

Pri samostojnem zdravljenju in dodatnem zdravljenju je potrebno okskarbazepin uvajati z odmerkom 8-10 mg/kg/dan, razdeljenim na dva odmerka.

Vzdrževalni odmerek

V preskušanih dodatnega zdravljenja je bil pri otrocih učinkovit vzdrževalni odmerek 30-46 mg/kg/dan, dosežen v dveh tednih, obenem pa so ga otroci dobro prenašali. Terapevtske učinke so opazili pri povprečni vrednosti vzdrževalnega odmerka približno 30 mg/kg/dan.

Največji priporočeni odmerek

Če je to klinično upravičeno, lahko začetni odmerek povečujemo po največ 10 mg/kg/dan, v časovnih razmikih približno enega tedna, do največjega odmerka 46 mg/kg/dan, da bi dosegli želeni klinični odziv (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Karbox je priporočeno za uporabo pri otrocih, starih 6 let in več. Varnost in učinkovitost so ovrednotili v nadzorovanih kliničnih študijah, ki so vključevale približno 230 otrok, mlajših od 6 let (starejših od 1 meseca). Zaradi nezadostnih dokazov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Karbox pri otrocih, starih manj kot 6 let, ni priporočljiva.

Vsa zgoraj navedena priporočila za odmerjanje (odrasli, starejši bolniki in otroci) temeljijo na odmerkih, ki so jih proučevali v kliničnih študijah, ki so vključevale vse starostne skupine. Če je primerno, lahko razmislimo tudi o manjših začetnih odmerkih.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Karbox lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

Tablete imajo razdelilno zarezo in se lahko prelomijo na dve polovici, da bolnik lahko tableto lažje pogoltne. Vendar pa se tablete ne more deliti na enake odmerke. Za otroke, ki tablet ne morejo pogoltniti ali v primeru, ko želenega odmerka ne moremo dati v obliki tablet, so na voljo druge farmacevtske oblike z okskarbazepinom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, eslikarbazepin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

V obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah tipa I (o takojšnji preobčutljivosti), ki vključujejo: izpuščaj, srbenje, urtikarijo, angioedem in anafilaksijo. Poročali so, da je pri bolnikih po uporabi prvega ali naslednjih odmerkov okskarbazepina prišlo do primerov anafilaksije in angioedema, ki zajame grlo, glotis, ustnice in veke. Če pri bolniku po jemanju zdravila KARBOX pride do navedenih reakcij, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti drugo vrsto zdravljenja.

Bolnike, pri katerih so se pojavile preobčutljivostne reakcije na karbamazepin, obvestite, da se pri približno 25-30 % teh bolnikov lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije (npr. hude kožne reakcije) na okskarbazepin (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivostne reakcije, vključno z več organskimi preobčutljivostnimi reakcijami, lahko nastopijo tudi pri bolnikih, ki nimajo znane preobčutljivosti za karbamazepin v anamnezi. Take reakcije lahko prizadenejo kožo, jetra, kri in limfatični sistem ali druge organe, bodisi posamezno ali skupaj v okviru sistemske reakcije (glejte poglavje 4.8). Na splošno velja, da je treba v primeru znakov in simptomov, ki kažejo na preobčutljivostno reakcijo, nemudoma prenehati z uporabo okskarbazepina.

Dermatološki učinki

V povezavi z uporabo okskarbazepina so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom) in multififormnim eritemom. Bolniki z resnimi kožnimi reakcijami bodo lahko potrebovali hospitalizacijo, saj ta stanja lahko ogrožajo življenja in so v zelo redkih primerih lahko tudi smrtna. Primeri povezani z okskarbazepinom so se pojavili tako pri odraslih kot pri otrocih. Mediana časa do pojava je bila 19 dni. Poročali so o več posamičnih primerih pojava resnih kožnih reakcij ob ponovni uvedbi okskarbazepina. Bolnike, ki razvijejo kožno reakcijo ob jemanju okskarbazepina, je potrebno nemudoma pregledati in zdravilo ukiniti, razen če izpuščaj očitno ni povezan z zdravilom. V primeru ukinitve zdravljenja z okskarbazepinom je potrebno pretehtati možnost nadomestitve zdravljenja z drugim antiepileptičnim zdravilom, da bi preprečili pojav epileptičnih napadov po ukinitvi. Zdravljenja z okskarbazepinom se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem zaradi preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.3).

Prisotnost alela HLA-B*1502 v populaciji Kitajcev (ljudstvo Han), Tajcev in drugih azijskih populacij

Pri zdravljenju s karbamazepinom prisotnost alela HLA-B*1502 pri posameznikih kitajskega (ljudstvo Han) ali tajskega izvora kaže na statistično pomembno tveganje za pojav hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN). Ker je okskarbazepin kemijsko soroden karbamazepinu, obstaja verjetnost, da bodo imeli bolniki, pozitivni na alel HLA-B*1502, pri zdravljenju z okskarbazepinom, prav tako povečano tveganje za pojav SJS/TEN. Nekateri podatki kažejo, da omenjena povezava velja tudi za okskarbazepin. Prevalenca prenašanja alela HLA-B*1502 je v populaciji Kitajcev (ljudstva Han) in Tajcev približno 10 %. Če je le mogoče, je potrebno pri teh bolnikih pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali kemijsko sorodnimi snovmi s presejalnimi testi ugotoviti prisotnost tega alela. V kolikor rezultati presejalnih testov pri bolnikih kitajskega ali tajskega izvora pokažejo prisotnost zadevnega alela, se lahko o uporabi okskarbazepina razmisli, če pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja.

Zaradi prevalence tega alela v ostalih azijskih populacijah (npr. več kot 15 % pri Filipincih in Malezijcih) velja razmisliti o genetskem testiranju populacije na prisotnost alela HLA-B*1502.

Na podlagi zbranih podatkov iz populacij je prevalenca alela HLA-B*1502 zanemarljiva pri Evropejcih, Afričanih, Latinoameričanih, Korejcih in Japoncih (< 1 %).

Pogostnosti alela predstavljajo odstotek kromosomov v populaciji, ki prenašajo dani alel. Posameznik sicer nosi dve kopiji vsakega kromosoma, vendar je že ena kopija alela HLA-B*1502 dovolj za povečanje tveganja za SJS, kar pomeni, da je odstotek bolnikov, ki so podvrženi tveganju, skoraj dvakratnik pogostnosti alela.

Prisotnost alela HLA-A*3101 v populaciji potomcev Evropejcev in pri Japoncih

Nekateri podatki kažejo, da je pri zdravljenju s karbamazepinom, prisotnost HLA-A*3101 povezana s povečanim tveganjem za pojav kožnih neželenih učinkov, vključno s SJS (Stevens- Johnsonovim sindromom), TEN (toksično epidermalno nekrolizo), izpuščajem kot posledica izpostavljenosti učinkovini s pridruženno eozinofilijo (DRESS) ali pojav manj resnih, akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP) in makulopapularnega izpuščaja, pri potomcih Evropejcev in pri Japoncih.

Med etničnimi populacijami se prevalenca alela HLA-A*3101 zelo razlikuje in znaša od 2-5 % v populacijah potomcev Evropejcev in okoli 10 % v japonski populaciji.

Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko med zdravljenjem s karbamazepinom poveča tveganje za pojav kožnih reakcij (največkrat manj resnih) od 5 % v splošni populaciji do 26 % med posamezniki evropskega porekla, odsotnost tega alela pa lahko zmanjša tveganje iz 5,0 % na 3,8 %.

Prisotnost alela HLA-A*3101 v populaciji potomcev drugih narodov

Ocenjena pogostnost tega alela je ocenjena na manj kot 5 % pri večini avstralskih, azijskih, afriških in severno ameriških populacij, z nekaterimi izjemami, kjer je pogostnost alela med 5-12 %. Pogostnost, večja od 15 %, je bila ocenjena v nekaterih etničnih skupinah Južne Amerike (v Argentini in Braziliji), Severne Amerike (v ZDA plemena Navajo in Sioux in mehiško ljudstvo Sonora Neri) in Južne Indije (ljudstvo Tamil Nadu), pogostnost med 10 do 15 %, pa so ocenili pri ostalih avtohtonih etičnih skupinah teh istih regij.

Pogostnosti alela predstavljajo odstotek kromosomov v populaciji, ki prenašajo dani alel. Posameznik sicer nosi dve kopiji vsakega kromosoma, vendar je že ena kopija alela HLA-A*3101 dovolj za povečanje tveganja za SJS, kar pomeni, da je odstotek bolnikov, ki so podvrženi tveganju, skoraj dvakratnik pogostnosti alela.

Ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali priporočilo za izvajanje presejalnih testov za prisotnost alela HLA-A*3101 pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali njemu sorodnimi substancami.

Če imajo bolniki evropskega ali japonskega porekla znano prisotnost alela HLA-A*3101, se o uporabi karbamazepina ali njemu kemijsko sorodnih snovi razmisli, v kolikor pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja.

Omejitve genetskih presejalnih testov

Rezultati genetskih presejalnih testov nikoli ne smejo zamenjati ustreznega kliničnega spremljanja in obravnave bolnika. Veliko bolnikov azijskega porekla, pozitivnih na HLA-B*1502 in zdravljenih z okskarbazepinom, ne bo razvilo SJS/TEN, pri bolnikih, negativnih na HLA-B*1502 katere koli etnične pripadnosti pa se še vedno lahko razvije SJS/TEN. Enako velja za HLA-A*3101 z upoštevanjem tveganja za pojav SJS, TEN, DRESS, AGEP ali makulopapularnega izpuščaja. Razvoja teh hudih kožnih neželenih učinkov in z njimi povezane smrtnosti zaradi drugih možnih dejavnikov, kot so odmerka odvisna AED,

komplianca, sočasno uporabljena zdravila, komorbidnost in stopnja dermatološkega spremljanja, niso preučevali.

Informacije za zdravstvene delavce

Ob izvajanju testiranja na prisotnost alela HLA-B* 1502 je priporočljiva visoko resolucijska "HLA-B* 1502 gentipizacija". Rezultat testa je pozitiven, če odkrijejo vsaj enega od obeh alelov HLA-B* 1502 in negativen, če ne odkrijejo nobenega od obeh alelov HLA-B* 1502. Podobno velja, da je ob testiranju na prisotnost alela HLA-A* 3101 priporočljiva visoko resolucijska "HLA-A* 3101 gentipizacija". Rezultat testa je pozitiven, če odkrijejo vsaj enega od obeh alelov HLA-A* 3101 in negativen, če ne odkrijejo nobenega od obeh alelov HLA-A* 3101.

Tveganje za poslabšanje urejenosti epileptičnih napadov

Pri zdravljenju z okskarbazepinom so poročali o morebitnem tveganju za poslabšanje urejenosti epileptičnih napadov. Tveganje za neurejenost epileptičnih napadov so opazili predvsem pri otrocih, vendar se lahko pojavi tudi pri odraslih. V primeru poslabšanja urejenosti epileptičnih napadov je potrebno zdravljenje z okskarbazepinom ukiniti.

Hiponatriemija

Serumske vrednosti natrija pod 125 mmol/l, ki običajno ne povzročijo simptomov in ne zahtevajo prilagoditve zdravljenja, so opazili pri 2,7 % bolnikov, zdravljenih z okskarbazepinom. Izkušnje iz kliničnih preskušanj so pokazale, da se vrednosti natrija povrnejo na normalne vrednosti, po zmanjšanju odmerjanja okskarbazepina, po ukinitvi zdravljenja s tem zdravilom ali po konzervativnem zdravljenju bolnika (npr. omejen vnos tekočin). Pred začetkom zdravljenja je potrebno merjenje koncentracije natrija v serumu pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja ledvic, povezanimi z nizkimi vrednostmi natrija (neustreznemu izločanju ADH podoben sindrom), ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki znižujejo vrednost natrija (npr. diuretiki, dezmozpresin), kot tudi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID, npr. indometacin).

Vrednost natrija v serumu je treba izmeriti po približno dveh tednih in nato v obdobju prvih treh mesecev zdravljenja meritve ponavljati vsak mesec oziroma v skladu s kliničnimi potrebami. Ti dejavniki tveganja se nanašajo zlasti na starejše bolnike. Pri bolnikih, ki se ob uvedbi zdravila, ki znižuje vrednost natrija, zdravijo z okskarbazepinom, lahko uporabimo isti način pri merjenju vrednosti natrija. Na splošno velja, da moramo razmisliti o potrebi po merjenju natrija v serumu, če se med zdravljenjem z okskarbazepinom pojavijo klinični znaki, ki kažejo na hiponatremijo (glejte poglavje 4.8). Pri drugih bolnikih lahko ocenimo vrednosti natrija v serumu v okviru rutinskih laboratorijskih preiskav.

Pri vseh bolnikih s srčno insuficienco in sekundarnim srčnim popuščanjem moramo zagotoviti redno merjenje telesne mase, da bi ugotovili morebitno zastajanje tekočine v telesu. V primeru zastajanja tekočine v telesu ali poslabševanja delovanja srca moramo preveriti vrednosti natrija v serumu. Če ugotovimo hiponatremijo, je pomemben korektivni ukrep omejitev vnosa vode. Ker lahko okskarbazepin v zelo redkih primerih povzroči poslabšanje srčne prevodnosti, moramo bolnike z obstoječimi motnjami srčnega prevajanja (npr. z atrioventrikularnim blokom, aritmijami) skrbno spremljati.

Hipotiroidizem

Hipotiroidizem je neželeni učinek (s pogostnostjo "občasni", glejte poglavje 4.8) okskarbazepina. Glede na pomembnost ščitničnih hormonov v razvoju otroka po rojstvu, je v pediatrični populaciji med zdravljenjem z okskarbazepinom priporočljivo spremljanje delovanja ščitnice.

Delovanje jeter

Zelo redko so poročali o hepatitisu, vendar so v večini primerov bolniki uspešno okrevali. Ob sumu na neželeni učinek, povezan z jetri, je treba oceniti delovanje jeter in po potrebi ukiniti zdravljenje z okskarbazepinom. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je med zdravljenjem z okskarbazepinom priporočljiva previdnost, še posebej ob uvajanju začetnega odmerka in ob večanju odmerka. Razmisli se lahko o spremljanju plazemskih koncentracij MHD (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hematološki učinki

V okviru izkušenj v obdobju trženja so redko poročali o agranulocitozi, aplastični anemiji in pancitopeniji pri bolnikih, ki so jemali okskarbazepin (glejte poglavje 4.8). Če se razvije kateri koli znak pomembnejše depresije kostnega mozga, je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja z zdravilom.

Samomorilno vedenje

O samomorilnih mislih in vedenju so poročali pri bolnikih, ki so prejeli antiepileptična zdravila zaradi različnih indikacij. Tudi rezultati metaanalize randomiziranih študij antiepileptičnih zdravil, kontroliranih s placebom, so pokazali nekoliko povečano tveganje za samomorilne misli in vedenje. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan in na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče izključiti možnosti, da je tveganje povečano tudi pri uporabi okskarbazepina. Iz tega razloga je treba bolnike opazovati in biti pozoren na morebitne znake samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnike (in njihove negovalce) je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če bi prišlo do znakov samomorilnih misli in vedenja.

Hormonski kontraceptivi

Bolnice v rodni dobi morate opozoriti, da sočasna uporaba okskarbazepina in hormonskih kontraceptivov lahko povzroči neučinkovitost tovrstnih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Med jemanjem zdravila Karbox se priporoča uporaba dodatnih nehormonskih metod kontracepcije.

Alkohol

Pri uživanju alkohola med zdravljenjem z okskarbazepinom je potrebna previdnost, ker lahko pride do aditivnega sedativnega učinka.

Prekinitev zdravljenja

Kot pri drugih antiepileptikih moramo zdravilo Karbox ukiniti postopoma, da bi zmanjšali tveganje za večjo pogostnost epileptičnih napadov.

Spremljanje plazemskih koncentracij

Čeprav so korelacije med odmerjanjem in plazemskimi koncentracijami okskarbazepina in med plazemskimi koncentracijami in klinično učinkovitostjo ali prenosljivostjo neizrazite, je spremljanje plazemskih koncentracij lahko uporabno v naslednjih situacijah, kjer lahko pričakujemo spremembe očistka MHD:

- spremenjenega delovanja ledvic (glejte Ledvična okvara v poglavju 4.2);
- med nosečnostjo (glejte poglavji 4.6 in 5);
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki so induktorji jetrnih encimov (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Encimska indukcija

Okskarbazepin in njegov farmakološko aktivni presnovek (monohidroksi derivat, MHD) sta šibka induktorja, *in vitro* ter *in vivo*, encimov citokroma CYP3A4 in CYP3A5, ki sta odgovorna za presnovo številnih zdravil, npr. imunosupresivnih zdravil (npr. ciklosporina, takrolimusa), peroralnih kontraceptivov (glejte spodaj) in nekaterih drugih antiepileptičnih zdravil (npr. karbamazepina).

Posledično to povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije teh zdravil (glejte tabelo spodaj, ki povzema interakcije z drugimi antiepileptičnimi zdravili).

Okskarbazepin in MHD sta šibka induktorja UDP-glukuronil transferaze *in vitro* (učinki na specifične encime v tej družini niso znani), zato imata lahko *in vivo* šibek inducirajoči učinek na presnovo zdravil, ki se odstranjujejo predvsem s konjugacijo s pomočjo UDP-glukuronil transferaz. Ob uvedbi zdravljenja z okskarbazepinom ali ob spremembi odmerka so lahko potrebni 2 ali 3 tedni, da se doseže novo raven indukcije.

V primeru ukinitve zdravljenja z okskarbazepinom bo morda potrebno zmanjšanje odmerka drugega sočasno uporabljenega zdravila, kar je potrebno presoditi na podlagi kliničnega spremljanja ali spremljanja plazemskih koncentracij ali obojega. V 2 do 3 tednih po ukinitvi zdravljenja se indukcija verjetno postopoma zmanjša.

Hormonski kontraceptivi

Za okskarbazepin so dokazali, da vpliva na dve sestavini peroralnih kontraceptivov: etinilestradiol (EO) in levonorgestrel (LNG). Srednja vrednost AUC za EO je bila zmanjšana za 48-52 %, srednja vrednost AUC za LNG pa za 32-52 %. Pri sočasni uporabi okskarbazepina in hormonskih kontraceptivov lahko postanejo slednji neučinkoviti (glejte poglavje 4.4). Potrebna je uporaba druge zanesljive metode kontracepcije.

Encimska inhibicija

Okskarbazepin in MHD zavirata CYP2C19. Če bolnik jemlje velike odmerke okskarbazepina sočasno z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C19 (npr. fenitoin), lahko torej pride do interakcij. Plazemske koncentracije fenitoina so se povečale za do 40 %, ko so bolniki jemali okskarbazepin v odmerkih, večjih od 1.200 mg/dan (glejte tabelo, ki povzema interakcije z antikonvulzivi). V takih primerih je lahko potrebno zmanjšanje odmerka sočasno danega fenitoina (glejte poglavje 4.2).

Antiepileptična zdravila in zdravila, ki inducirajo encime

V kliničnih študijah so proučevali morebitne interakcije med okskarbazepinom in drugimi antiepileptičnimi zdravili. Učinki teh interakcij na srednje vrednosti AUC in C_{\min} so povzete v spodnji preglednici:

Povzetek interakcij med okskarbazepinom in antiepileptičnimi zdravili.

Antiepileptično zdravilo, ki se jemlje sočasno	Vpliv okskarbazepina na koncentracijo antiepileptičnega zdravila	Vpliv antiepileptičnega zdravila na koncentracijo MHD
Karbamazepin	0-22 % zmanjšanje (30 % povečanje koncentracije karbamazepin epoksida)	40 % zmanjšanje
Klobazam	niso proučevali	ni vpliva
Felbamat	niso proučevali	ni vpliva
Lamotrigin	ni vpliva	ni vpliva
Fenobarbiton	14 – 15 % povečanje	30 – 31 % zmanjšanje
Fenitoin	0 – 40 % povečanje	29 – 35 % zmanjšanje
Valprojska kislina	ni vpliva	0 – 18 % zmanjšanje

Močni induktorji encimov citokroma P450 in/ali UGT (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in fenobarbiton) zmanjšajo plazemske/serumske vrednosti MHD (29-49 %) pri odraslih. Pri otrocih med 4. in 12. letom starosti se je očistek MHD v primerjavi s samostojnim zdravljenjem povečal za približno 35 % ob dajanju enega od treh antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo encime.

Sočasno zdravljenje z okskarbazepinom in lamotriginom je bilo povezano s povečanim tveganjem za pojav neželenih učinkov (siljenje na bruhanje, zaspanost, omotica in glavobol). Ob jemanju enega ali več antiepileptičnih zdravil sočasno z okskarbazepinom je glede na posamezen primer, še zlasti pa pri pediatričnih bolnikih, ki jemljejo sočasno lamotrigin, potrebno razmisliti o skrbnem prilagajanju odmerka in/ali spremljanju plazemskih koncentracij.

Pri okskarbazepinu niso opazili indukcije lastne presnove.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Cimetidin, eritromicin, viloksazin, varfarin in dekstropropoksifen niso imeli nikakršnega vpliva na farmakokinetiko MHD.

Medsebojno delovanje med okskarbazepinom in zaviralci MAO je zaradi strukturne podobnosti okskarbazepina in tricikličnih antidepresivov teoretično mogoče. Bolnike, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi, so vključili v klinične študije in pri njih niso opazili nikakršnih klinično pomembnih interakcij.

Kombiniranje litija in okskarbazepina bi lahko povzročilo povečano nevrotoksičnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodnem obdobju in metode kontracepcije

Okskarbazepin lahko izniči delovanje peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol (EE) in levonorgestrel (LNG) (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Ženskam v rodnem obdobju je med zdravljenjem z okskarbazepinom potrebno svetovati uporabo visoko učinkovitih metod kontracepcije (po možnosti nehormonskih kontraceptivov; npr. maternični vložek).

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo in antiepileptičnimi zdravili na splošno:

V zdravljeni populaciji se je pojav malformacij povečal pri politerapiji, še posebej pri politerapiji, ki je vključevala valproat.

Učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja se ne sme prekinjati, ker je poslabšanje bolezni škodljivo tako za mater kot za plod.

Tveganje, povezano z okskarbazepinom:

O nosečnicah (300-1.000 izidov nosečnosti) je na voljo zmerno število podatkov. Podatki v zvezi z morebitno povezavo zdravljenja z okskarbazepinom in pojavom prirojenih malformacij so omejeni. Glede na stopnjo pojavnosti skupnega števila malformacij v splošni populaciji (2-3 %) pri jemanju okskarbazepina le-ta ni povečana, vendar pa glede na dostopno količino podatkov zmerne teratogene tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Rezultati študij v povezavi s tveganjem za nevrorazvojne motnje pri otrocih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni okskarbazepinu, so nasprotujoči, tako da tveganja ni mogoče izključiti.

Upoštevati je potrebno naslednje podatke:

- Če ženska, ki se zdravi z okskarbazepinom, zanosi ali če namerava zanositi, je potrebno skrbno pretehtati nadaljnjo uporabo tega zdravila. Uporabiti je potrebno najmanjši še učinkovit odmerek zdravila. Če je le mogoče oziroma vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti, je potrebno zdravilo uporabljati v obliki samostojnega zdravljenja.

- Med nosečnostjo se učinkovitega antiepileptičnega zdravljenja z okskarbazepinom ne sme prekinjati, ker je poslabšanje bolezni škodljivo tako za mater kot za plod.

Spremljanje in preventiva:

Nekatera antiepileptična zdravila lahko prispevajo k nastanku pomanjkanja folne kisline, ki lahko prispeva k nastanku malformacij pri plodu, zato priporočamo jemanje dodatkov folne kisline pred in med nosečnostjo. Ker učinkovitost dodajanja folne kisline ni potrjena, je potrebno tudi materam, ki prejemajo dodatke, omogočiti specifično prenatalno diagnozo.

Podatki omejenega števila žensk kažejo, da se koncentracija aktivnega presnovka okskarbazepina, 10-monohidroksi derivata (MHD), v plazmi med nosečnostjo lahko postopoma zmanjšuje. Pri ženskah, ki prejemajo okskarbazepin med nosečnostjo, je za vzdrževanje ustrezne urejenosti epilepsije priporočeno skrbno spremljanje kliničnega odziva. Razmisliti je treba o merjenju sprememb koncentracije MHD v plazmi. Če je bolnica med nosečnostjo jemala večje odmerke, je treba razmisliti tudi o spremljanju poporodnih koncentracij MHD v plazmi.

Pri novorojenčku:

Pri novorojenčkih so poročali o motnjah v strjevanju krvi, ki jih je povzročila uporaba antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo jetrne encime. Kot previdnostni ukrep mora torej nosečnica jemati v zadnjih nekaj tednih nosečnosti vitamin K1, potem pa ga dajemo tudi novorojenčku.

Dojenje

Okskarbazepin in njegov aktivni presnovek MHD se pri ljudeh izločata v materino mleko. Na voljo je malo podatkov, ki pa kažejo, da je koncentracija MHD v plazmi dojenega otroka 0,2-0,8 µg/ml, kar predstavlja do 5% koncentracije v plazmi matere. Čeprav kaže, da je izpostavljenost majhna, tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Pri odločitvi ali dojeti v času jemanja zdravila Karbox je treba upoštevati tako korist dojenja kot tveganje za pojav neželenih učinkov pri dojenčku. V primeru odločitve za dojenje je treba dojenčka opazovati glede pojava neželenih učinkov kot sta zaspanost in slabše pridobivanje telesne mase.

Plodnost

O plodnosti pri ljudeh podatkov ni na voljo. Pri podganah okskarbazepin ni vplival na plodnost. Vplive na reproduktivne parametre so opazili pri MHD v odmerkih, primerljivih z odmerki pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Okskarbazepin ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri jemanju okskarbazepina, še posebej na začetku zdravljenja ali v povezavi s prilagajanjem odmerka (pogosteje ob postopnem večanju odmerka), so poročali o naslednjih neželenih učinkih: somnolenci, ataksiji, diplopiji, zamegljenem vidu, motnjah vida, hiponatriemiji in zmanjšani stopnji zavesti (za celoten seznam neželenih učinkov glejte poglavje 4.8). Bolnikom je potrebno svetovati previdnost med vožnjo avtomobila ali ob upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pregled varnostnega profila

Najpogosteje so poročali o neželenih pojavih, kot so zaspanost, glavobol, omotica, dvojni vid, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost, ki se pojavljajo pri več kot 10 % bolnikov.

Varnostni profil temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih študijah in so bili ocenjeni, da so povezani z okskarbazepinom. Poleg tega so upoštevali tudi klinično pomembna poročila o neželenih učinkih iz programov za poimensko navedene bolnike in izkušnje v obdobju trženja.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po MeDRA klasifikaciji.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Ocena pogostnosti*: zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti: $\geq 1/100 - < 1/10$; občasni: $\geq 1/1.000 - < 1/100$; redki: $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$; zelo redki: $< 1/10.000$

Znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po padajoči pogostnosti, od najpogostejšega proti najmanj pogostemu. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	levkopenija
Redki	depresija kostnega mozga, aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija
Zelo redki	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Redki	anafilaktične reakcije
Zelo redki	preobčutljivost [#]
Endokrine bolezni	
Pogosti	povečanje telesne mase
Občasni	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	hiponatriemija
Redki	neustreznemu izločanju ADH podoben sindrom z znaki in simptomi, kot so: letargija, siljenje na bruhanje, omotica, zmanjšanje osmolalnosti seruma (krvi), bruhanje, glavobol, stanje zmedenosti ali drugi nevrološki znaki in simptomi
Psihiatrične motnje	
Pogosti	vznemirjenost (npr. živčnost), labilnost čustvovanja, stanje zmedenosti, depresija, apatija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	zaspanost, glavobol, omotica
Pogosti	ataksija, tremor, nistagmus, motnje v koncentraciji, amnezija, motnje govora (vključno z disartrijo): pogostejše med postopnim povečevanjem titriranja odmerka okskarbazepina
Očesne bolezni	
Zelo pogosti	diplopija
Pogosti	zamegljen vid, motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	vertoglavica
Srčne bolezni	
Zelo redki	atrioventrikularni blok, aritmija
Žilne bolezni	
Občasni	hipertenzija
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	bruhanje, siljenje na bruhanje
Pogosti	driska, trebušne bolečine, zaprtje
Zelo redki	pankreatitis in/ali povečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	

Zelo redki	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	izpuščaj, alopecija, akne
Občasni	urtikarija
Redki	medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)
Zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, multififormni eritem (glejte poglavje 4.4).
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Redki	Pri dolgotrajnem zdravljenju z okskarbazepinom so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem, s katerim okskarbazepin prizadene metabolizem kosti, ni znan.
Zelo redki	sistemski lupus eritematozus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost
Pogosti	astenija
Preiskave	
Občasni	povečanje vrednosti jetrnih encimov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi
Redki	znižana vrednost tiroksina (klinični pomen ni jasen)
Poškodba, zastrupitev in proceduralni zapleti	
Občasni	padci

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost (vključno z več organsko preobčutljivostjo), ki se kaže z znaki, kot sta izpuščaj in povišana telesna temperatura. Prizadeti so lahko tudi drugi organi ali organski sistemi, kot so kri in limfatični sistem (na primer eozinofilija, trombocitopenija, levkopenija, limfadenopatija, splenomegalija), jetra (na primer hepatitis, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije), mišice in sklepi (na primer otekanje sklepov, mialgija, artralgijska), živčevje (na primer jetrna encefalopatija), ledvice (na primer ledvična odpoved, intersticijski nefritis, proteinurija), pljuča (na primer pljučni edem, astma, bronhospazem, intersticijska pljučna bolezen, dispneja), angioedem.

† Pri do 2,7 % bolnikov, zdravljenih z okskarbazepinom, so s pogostnostjo pogosto opazili serumske ravni natrija pod 125 mmol/l (glejte poglavje 4.4). V večini primerov je hiponatriemija asimptomatska in ne zahteva prilagajanja zdravljenja. Zelo redko je hiponatriemija povezana z znaki in simptomi, kot so epileptični napadi, encefalopatija, zmanjšana stopnja zavesti, zmedenost, (glejte tudi Bolezni živčevja za nadaljnje neželene učinke), motnje vida (npr. zamegljen vid), hipotireoidizem, bruhanje in siljenje na bruhanje. Običajno so se znižane serumske ravni natrija pojavile v prvih 3 mesecih zdravljenja z okskarbazepinom, čeprav so se pri nekaterih bolnikih prvič pojavile serumske ravni natrija pod 125 mmol/l več kot eno leto po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

V splošnem je bil varnostni profil pri otrocih podoben tistemu, ki je bil opažen pri odrasli populaciji (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o osamljenih primerih prevelikega odmerjanja zdravila. Največji zaužiti odmerek je znašal približno 48.000 mg.

Simptomi:

Motnje ravnovesja elektrolitov in tekočin: hiponatriemija
Očesne bolezni: diplopija, mioza, zamegljen vid
Bolezni prebavil: navzea, bruhanje, hiperkinezija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: utrujenost
Preiskave: zaviranje dihanja, podaljšanje intervala QTc
Bolezni živčevja: dremavost in zaspanost, omotica, ataksija in nistagmus, tremor, motnje koordinacije (nenormalna koordinacija), konvulzije, glavobol, koma, izguba zavesti, diskinezija
Psihiatrične motnje: agresija, razdražljivost, stanje zmedenosti
Žilne bolezni: hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: dispnea

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje naj bo simptomatično in podporno. Po potrebi zdravilo odstranimo iz telesa z izpiranjem želodca in/ali ga inaktiviramo z dajanjem aktivnega oglja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiepileptiki, derivati karboksamida

Oznaka ATC: N03A F02

Mehanizem delovanja

Farmakološko delovanje okskarbazepina poteka predvsem prek njegovega presnovka (MHD) (glejte poglavje 5.2). Menijo, da mehanizem delovanja okskarbazepina in MHD temelji predvsem na blokiranju napetostno občutljivih natrijevih kanalov, kar vodi do stabilizacije čezmerno vzdraženih živčnih membran, zaviranja ponavljajočega se proženja nevronov in zmanjšanega prevajanja sinaptičnih impulzov. Poleg tega lahko k antikonvulzivnemu delovanju prispeva tudi povečana prevodnost za kalij in vpliv na visokonapetostne aktivirane kalcijeve kanale. Niso pa ugotovili bistvenih interakcij z možganskimi živčnimi prenašalci ali modulatorskimi receptorji.

Farmakodinamični učinki

Okskarbazepin in njegov aktivni presnovek (MHD) sta močna in učinkovita antikonvulziva pri živalih. Glodalce sta namreč varovala pred generaliziranimi tonično-kloničnimi in v manjši meri tudi kloničnimi epileptičnimi napadi ter preprečila ali pa zmanjšala pogostnost kronično ponavljajočih se delnih epileptičnih napadov pri opicah Rhesus z aluminijevimi vsadki. Pri miših, ki so jim dajali okskarbazepin ali MHD 5 dni in pri podganah, ki so jim ga dajali 4 tedne, niso opazali tolerance (npr. zmanjšanega antikonvulzivnega delovanja proti tonično-kloničnim napadom).

Študije farmakodinamike/učinkovitosti

V Indiji je bila izvedena prospektivna, odprta, multicentrična, neprimerjalna, 24-tedenska opazovalna postmarketinška študija. V študijski populaciji 816 bolnikov je bilo 256 pediatričnih bolnikov (1 mesec do 19 let) z generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi (sekundarnimi ali primarnimi) zdravljenih samo z okskarbazepinom. Začetni odmerek okskarbazepina pri vseh bolnikih nad 6 let je bil 8 do 10 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih. Pri 27 bolnikih, starih od 1 meseca do 6 let, je bil začetni odmerek v območju od 4,62 do 27,27 mg/kg/dan, vzdrževalni odmerek pa od 4,29 do 30,00 mg/kg/dan. Primarni cilj je bil zmanjšanje pogostnosti napadov v 24.tednu v primerjavi z izhodiščem. V starostni skupini od 1 meseca do 6 let (n = 27) se je število napadov spremenilo z 1 [območje] [1-12] na 0 [0-2], v starostni skupini od 7 let do 12 let (n = 77) se je pogostnost spremenila z 1 [1-22] na 0 [0-1] in v starostni skupini od 13 do 19 let (n = 152) se je pogostnost spremenila z 1 [1-32] na 0 [0-3].

Pediatrična populacija

Opazili niso posebnih skrbi glede varnosti pri pediatričnih bolnikih. Iz podatkov iz študije, ki podpirajo korist/tveganje glede otrok, mlajših od 6 let, se ne da postaviti zaključkov (glejte poglavje 4.2).

Na osnovi podatkov iz randomiziranih kontroliranih preskušanj uporaba okskarbazepina ni priporočljiva pri otrocih do 6. leta starosti, saj varnost in učinkovitost nista bili zadostno dokazani (glejte poglavje 4.2).

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do < 17 let (n=31 bolnikov, starih 6 do < 17 let; n=189 bolnikov, starih < 6 let) sta bili izvedeni dve randomizirani, za ocenjevalce slepi, z odmerkom nadzorovani študiji učinkovitosti (Študija 2339 in Študija 2340). Poleg tega je bilo izvedenih več odprtih študij, ki so vključevale otroke. V splošnem je bil varnostni profil okskarbazepina pri mlajših otrocih (starih < 6 let) podoben tistemu pri starejših otrocih (starih ≥ 6 let). Vendar pa so v nekaterih študijah pri mlajših otrocih (starih < 4 leta) in starejših otrocih (starih ≥ 4 leta) opazili ≥ 5-kratno razliko v razmerju bolnikov s konvulzijami (7,9 % v primerjavi z 1,0 %, v tem vrstnem redu) in epileptičnim statusom (5 % v primerjavi z 1 %, v tem vrstnem redu).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi okskarbazepina se le-ta popolnoma absorbira in se obsežno presnovi do svojega farmakološko aktivnega presnovka (MHD).

Po enkratnem dajanju odmerka 600 mg okskarbazepina zdravim moškim prostovoljcem na tešče, je srednja vrednost C_{max} za MHD znašala 34 $\mu\text{mol/l}$, ustrezna mediana vrednost t_{max} pa je bila 4,5 ur.

V študiji masnega ravnovesja pri človeku je samo 2 % skupne količine radioaktivnosti v plazmi zajemal nespremenjen okskarbazepin, približno 70 % je zajemal MHD, preostali del pa so pripisali sekundarnim presnovkom, ki so se hitro izločili iz telesa.

Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije okskarbazepina, zato lahko bolniki jemljejo zdravilo Karbox z ali brez hrane.

Porazdelitev

Navidezni porazdelitveni volumen MHD znaša 49 litrov.

Približno 40 % MHD se veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. V okviru razpona terapevtsko pomembnih odmerkov vezava ni bila odvisna od serumske koncentracije. Okskarbazepin in MHD se ne vežeta na alfa-1-kisli glikoprotein.

Okskarbazepin in MHD prehajata skozi posteljico. V enem primeru je bila plazemska koncentracija MHD pri novorojenčku podobna kot pri materi.

Biotransformacija

Citosolni encimi v jetrih hitro reducirajo okskarbazepin do MHD, ki je predvsem odgovoren za farmakološke učinke okskarbazepina, potem pa se MHD še konjugira z glukuronsko kislino. Le manjša količina (4 % odmerka) se oksidira do farmakološko neaktivnega presnovka (10,11- dihidroksi derivata DHD).

Izločanje

Okskarbazepin se izloča iz telesa večinoma v obliki presnovkov, predvsem skozi ledvice. Več kot 95 % odmerka se pojavi v seču, od tega manj kot 1 % v obliki nespremenjenega okskarbazepina. Manj kot 4 % prejetega odmerka se izloči z blatom. Približno 80 % odmerka se izloči s sečem, bodisi v obliki glukuronidov MHD (49 %) ali v obliki nespremenjenega MHD (27 %). Približno 3 % odmerka se izloči v obliki neaktivnega DHD in 13 % v obliki konjugiranega okskarbazepina.

Okskarbazepin se hitro izloča iz plazme z navidezno razpolovno dobo približno 1,3 do 2,3 ure. V nasprotju s tem pa navidezna razpolovna doba MHD v plazmi znaša povprečno $9,3 \pm 1,8$ ur.

Linearnost in premosorazmernost odmerka

Pri bolnikih, ki jemljejo okskarbazepin dvakrat na dan, dosežemo plazemske koncentracije MHD v stanju dinamičnega ravnovesja v 2 do 3 dneh. V stanju dinamičnega ravnovesja je farmakokinetika MHD linearna in sorazmerna odmerku v razponu odmerkov od 300 do 2.400 mg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetiko in presnovo okskarbazepina in MHD so ocenjevali pri zdravih prostovoljcih in pri bolnikih z jetrno okvaro po dajanju enkratnega 900 mg peroralnega odmerka. Blaga do zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko okskarbazepina in MHD. Okskarbazepina niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

Bolniki z ledvično okvaro

Očistek kreatinina in ledvični očistek MHD sta medsebojno linearno odvisna. Kadar okskarbazepin predpisujemo v enkratnem 300 mg odmerku pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min), se razpolovna doba izločanja MHD podaljša za 60–90 % (16 do 19 ur), vrednost AUC pa je dvakrat večja kot pri odraslih osebah z normalnim delovanjem ledvic (10 ur).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko okskarbazepina so ocenili v kliničnih študijah na pediatričnih bolnikih, ki so jemali odmerke okskarbazepina v območju 10–60 mg/kg/dan. Očistek MHD korigiran glede na telesno maso se zmanjšuje z višanjem starosti in s povečevanjem telesne mase do mase odraslega. Srednji očistek korigiran glede na telesno maso pri otrocih, starih od 4 do 12 let, je približno za 40 % višji kot pri odraslih. Zato je pričakovati, da bo izpostavljenost MHD pri teh otrocih približno dve tretjini izpostavljenosti tiste pri odraslih, ki so bili zdravljeni s podobnimi odmerki korigiranimi glede na telesno maso. Ko se telesna masa veča, je pri bolnikih, starih 13 let ali več, pričakovati, da bo očistek MHD korigiran glede na telesno maso dosegel očistek pri odraslih.

Nosečnost

Podatki omejenega števila žensk kažejo, da se koncentracija MHD v plazmi med nosečnostjo lahko postopoma zmanjšuje (glejte poglavje 4.6).

Starejši bolniki

Po dajanju enkratnega odmerka (300 mg) in večkratnih odmerkov (600 mg/dan) okskarbazepina starejšim prostovoljcem (starim od 60 do 82 let) so bile vrednosti največje plazemske koncentracije in AUC za MHD za 30 % do 60 % večje kot pri mlajših prostovoljcih (starih od 18 do 32 let). Primerjava očistka kreatinina pri mlajših in starejših prostovoljcih je pokazala, da je ta razlika posledica starostnega

zmanjšanja očistka kreatinina. Posebna priporočila za odmerjanje pa niso potrebna, ker terapevtske odmerke individualno določimo pri vsakem bolniku posebej.

Spol

Pri otrocih, odraslih ali starostnikih niso opažali nikakršnih s spolom povezanih razlik v farmakokinetiki zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki iz študij farmakološke varnosti, mutagenosti in kancerogenosti okskarbazepina in njegovega farmakološko aktivnega presnovka, monohidroksi derivata (MHD), ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Študije z dajanjem večkratnih odmerkov zdravila podganam so pokazale znake nefrotoksičnosti, vendar le-teh niso opazili v študijah pri psih ali miših.

Imunotoksičnost

Testiranje imunostimulacije pri miših je pokazalo, da lahko MHD (in v manjši meri tudi okskarbazepin) povzroči pozno preobčutljivost.

Mutagenost

V Ames testu *in vitro* je okskarbazepin povečal pogostnost mutacij, pri enem od petih bakterijskih sevov brez metabolne aktivacije. Okskarbazepin in MHD sta brez metabolne aktivacije povzročila povečanje kromosomskih aberacij in/ali poliploidijo pri analizi jajčnikov kitajskega hrčka *in vitro*. V Amesovem testu je MHD dosegel negativen rezultat. Pri V79 celicah kitajskega hrčka *in vitro* niso odkrili mutagene ali klastogene aktivnosti okskarbazepina ali MHD. V *in vitro* analizi kostnega mozga podgan okskarbazepin in MHD nista imela učinka na klastogenost ali anevgenost (mikrojedrno formacijo).

Vpliv na razmnoževanje

Okskarbazepin, v peroralnih odmerkih manjših od 150 mg/kg/dan, ni vplival na plodnost podgan obeh spolov, saj pri tem ni varnostne meje. Pri odmerkih, primerljivih odmerkom pri ljudeh, so pri MHD pri samicah podgan opažali motnje estrusnega cikla, manjše število rumenih telesc, manj vgnezditev in živih zarodkov (glejte poglavje 4.6).

Standardne študije vpliva na razmnoževanje pri glodalcih in kuncih so pokazale različne učinke, na primer povečano incidenco embriofetalne smrtnosti in/ali določen zastoj rasti pred rojstvom ali po rojstvu mladičev ali oboje pri odmerkih, toksičnih za mater. V eni od osmih študij embriofetalne toksičnosti, ki so jih opravili z okskarbazepinom ali MHD z uporabo odmerkov, toksičnih za mater, so opazili povečanje malformacij ploda (glejte poglavje 4.6).

Kancerogenost

V študijah kancerogenosti so pri zdravljenih živalih povzročili pojav tumorjev jeter (pri podganah in miših) ter tumorjev testisov in granularnih celic v ženskem genitalnem sistemu (pri podganah). Pojav jetrnih tumorjev je bil najverjetneje posledica indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pri bolnikih, zdravljenih z okskarbazepinom, pa je ta indukcijski učinek šibak ali odsoten, čeprav ga ni mogoče popolnoma izključiti. Tumorji testisov so lahko nastali tudi zaradi zvečane koncentracije luteinizirajočega hormona. Ker pri ljudeh niso opazili tovrstnega povečanja, menimo, da ti tumorji niso klinično pomembni. V študiji kancerogenosti MHD pri podganah so opazili od odmerka odvisno povečanje incidence tumorjev granularnih celic v ženskem genitalnem sistemu (cerviksu in vagini). Ti učinki so se pojavili že pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih pričakovani klinični izpostavljenosti. Mehanizem nastanka teh tumorjev še ni v celoti pojasnjen, vendar bi lahko bil povezan s povečanimi vrednostmi estradiola, specifičnimi za podgane. Klinični pomen teh tumorjev ni razjasnjen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

krospovidon
hipromeloza
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

črni železov oksid (E172)
hipromeloza
laktoza monohidrat
makrogol 4000
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni PVC-PVdC/aluminijevi pretisni omoti.
Velikosti pakiranj: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 filmsko obloženih tablet

Plastični vsebniki iz polipropilena s polietilenskimi zaporkami z zaščitnimi varovali z možnostjo dodatnega polietilenskega polnila.

Velikosti pakiranj: 100, 200, 500 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Za odstranjevanje zdravila ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15

Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/00833/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 9. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 2. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 1. 2023