

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Okskarbazepin STADA 150 mg filmsko obložene tablete
Okskarbazepin STADA 300 mg filmsko obložene tablete
Okskarbazepin STADA 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Okskarbazepin STADA 150 mg filmsko obložene tablete vsebuje 150 mg okskarbazepina.

Ena tableta zdravila Okskarbazepin STADA 300 mg filmsko obložene tablete vsebuje 300 mg okskarbazepina.

Ena tableta zdravila Okskarbazepin STADA 600 mg filmsko obložene tablete vsebuje 600 mg okskarbazepina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

150 mg: bledo sivozeleno obarvane, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike, debeline približno 4,4 mm, dolžine približno 11,1 mm in širine približno 5,6 mm. Imajo razdelilno zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako '150' na eni strani razdelilne zareze na eni strani tablete.

300 mg: rumeno obarvane, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike, debeline približno 5,4 mm, dolžine približno 15,1 mm in širine približno 6,6 mm. Imajo razdelilno zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako '300' na eni strani razdelilne zareze na eni strani tablete.

600 mg: rožnato obarvane, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike, debeline približno 7,0 mm, dolžine približno 18,6 mm in širine približno 8,1 mm. Imajo razdelilno zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako '600' na eni strani razdelilne zareze na eni strani tablete.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okskarbazepin je indiciran za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov, z ali brez sekundarno generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov.

Okskarbazepin je indiciran 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 terapije z okskarbazepinom postopoma zmanjševati odmerek drugega antiepileptičnega zdravila. V primeru dodatne terapije bo zaradi povečane skupne količine antiepileptičnih zdravil lahko potrebno zmanjšati odmerke drugih antiepileptičnih zdravil in/ali počasneje povečati 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 spremenjen 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 najvišjih plazemskih koncentracij MHD < 35 mg/l.

Odrasli

Samostojno zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek

Okskarbazepin moramo uvesti 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 razmakih približno enega tedna, dokler ne dosežemo želenega kliničnega odziva. Terapevtske učinke dosežemo z odmerki med 600 mg/dan in 2400 mg/dan.

V nadzorovanih preskušanih samostojnega zdravljenja pri bolnikih, ki se ob času izvajanja preskušanj niso zdravili z drugimi antiepileptičnimi zdravili, je bil učinkovit odmerek 1200 mg/dan. Pri manj odzivnih bolnikih, pri katerih so opravili prehod z drugih antiepileptičnih zdravil na samostojno zdravljenje z okskarbazepinom, pa je bil učinkovit odmerek 2400 mg/dan.

Največji priporočeni odmerek

V nadzorovanih bolnišničnih pogojih so v 48 urah dosegli povečanje odmerka do največ 2400 mg/dan.

Dodatno zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek

Okskarbazepin moramo uvesti 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 razmakih približno enega tedna, dokler ne dosežemo želenega kliničnega odziva. Terapevtski odziv dosežemo z odmerki med 600 mg/dan in 2400 mg/dan.

Največji priporočeni odmerek

V nadzorovanem preskušanju dodatnega zdravljenja so bili učinkoviti dnevni odmerki med 600 mg/dan in 2400 mg/dan, čeprav večina bolnikov ni mogla prenašati odmerka 2400 mg/dan brez zmanjšanja odmerka drugih antiepileptičnih zdravil, predvsem zaradi pojava neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčevjem.

Dnevni odmerki nad 2400 mg/dan niso sistematično proučevali v kliničnih preskušanjih.

Starostniki (stari 65 let ali več)

Ker se starejšim bolnikom terapevtske odmerke prilagaja individualno, za odmerjanje ni posebnih priporočil. Pri starejših bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte informacije spodaj o odmerjanju pri okvari ledvic).

Pri bolnikih s tveganjem za pojav hiponatriemije je potrebno skrbno spremljanje vrednosti natrija v krvi (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebna prilagoditev odmerjanja. Okskarbazepina niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato je pri njih potrebna previdnost pri odmerjanju (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

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

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

Pediatrična populacija

Priporočeni začetni odmerek

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

Vzdrževalni odmerek

V preskušanjih 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 mediani 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 razmakih približno enega tedna, do največjega odmerka 46 mg/kg/dan, da bi dosegli želeni klinični odziv (glejte poglavje 5.2).

Okskarbazepin je priporočen za uporabo pri otrocih, starih 6 let in več. Varnost in učinkovitost so ovrednotili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, ki so vključevala približno 230 otrok, mlajših od 6 let (starejših od 1 meseca). Zaradi nezadostnih dokazov o varnosti in učinkovitosti, uporaba okskarbazepina pri otrocih, starih manj kot 6 let, ni priporočljiva.

Vsa zgoraj navedena priporočila za odmerjanje (odrasli, starostniki, otroci) temeljijo na odmerkih, ki so jih proučevali v kliničnih preskušanjih, ki so zajela vse starostne skupine. Če je primerno, pa lahko razmislimo tudi o manjših začetnih odmerkih.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete imajo razdelilno zarezo in se lahko prelomijo na dve polovici, da lahko bolnik tableto lažje pogoltne. Vendar pa tablete ni možno razdeliti na dva enaka odmerka. Za otroke, ki tablet ne morejo pogoltniti ali v primeru, ko zelenega odmerka ne moremo dati v obliki tablet, je morda na voljo okskarbazepin v obliki peroralne suspenzije.

Zdravilo Okskarbazepin STADA se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

V obdobju trženja 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 okskarbazepina pride do navedenih reakcij, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti drugo vrsto zdravljenja.

Bolnike, pri katerih so se pojavile preobčutljivostne reakcije na karbamazepin morate obvestiti, 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 večorganskimi preobčutljivostnimi reakcijami, lahko nastopijo tudi pri bolnikih, brez znane preobčutljivosti na 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 zdravila Okskarbazepin STADA.

Dermatološki učinki

V povezavi z jemanjem okskarbazepina so zelo redko poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom) in multififormnim eritemom. Bolniki s hudimi kožnimi reakcijami bodo morda potrebovali hospitalizacijo, saj ta stanja lahko ogrožajo življenje in so v zelo redkih primerih lahko tudi smrtna. Primeri povezani z okskarbazepinom so se pojavili tako pri otrocih kot pri odraslih. Mediana časa do pojava je bila 19 dni. Poročali so o več posamičnih primerih pojava hudih kožnih reakcij ob ponovni uvedbi okskarbazepina. Bolnike, ki razvijejo kožno reakcijo ob jemanju okskarbazepina, je potrebno nemudoma pregledati in zdravilo Okskarbazepin STADA takoj ukiniti, razen če je jasno, da izpuščaj 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 ob odtegnitvi zdravila. Zdravljenja z okskarbazepinom se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem zaradi preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.3).

Alel HLA-B*1502 pri kitajski etnični skupnosti Han, tajski etnični skupini in drugih azijskih skupinah

HLA-B*1502 je pri posameznikih iz kitajske etnične skupine Han in tajskih etničnih skupin, zdravljenih s karbamazepinom, močno povezan s tveganjem za pojav hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN). Kemijska struktura okskarbazepina je podobna strukturi karbamazepina, zato je možno, da obstaja pri bolnikih, pozitivnih na HLA-B*1502, zdravljenih z okskarbazepinom, tudi tveganje za SJS/TEN. Obstaja nekaj podatkov, ki kažejo na tako povezavo za okskarbazepin. Pojavnost prenašalcev HLA-B*1502 pri kitajski etnični skupini Han in tajski etnični skupini je približno 10 %. Omenjene bolnike je potrebno, če je le možno, pred pričetkom zdravljenja s karbamazepinom ali kemijsko sorodno zdravilno učinkovino, testirati za prisotnost tega alela. Če je posameznik omenjenih skupin pozitiven na HLA-B*1502 alel, je potrebno o uporabi okskarbazepina razmisliti in ga uvesti le, če koristi zdravljenja pretehtajo tveganja.

Zaradi razširjenosti tega alela pri drugih azijskih etničnih skupinah (npr. nad 15 % pri Filipincih in Malezijcih), je potrebno razmisliti o genetskem testiranju etničnih skupin, pri katerih je tveganje večje, za prisotnost HLA-B*1502.

Razširjenost alela HLA-B*1502 je zanemarljiva pri npr. etničnih skupinah evropskega, afriškega in španskega porekla, ki so bili zajeti v vzorčno skupino, ter pri Japoncih in Korejcih (< 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.

Alel HLA-A*3101 pri etničnih skupinah evropskega porekla in Japoncih

Nekateri podatki kažejo, da je HLA-A*3101 povezan s povečanim tveganjem za pojav s karbamazepinom povzročenih neželenih učinkov na koži, vključno s SJS, TEN, medikamentoznim izpuščajem z eozinofilijo (DRESS), ali manj hudo akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) in makulopapularnim izpuščajem pri ljudeh evropskega porekla in Japoncih.

Pogostnost alela HLA-A*3101 se med etničnimi skupinami precej razlikuje. Razširjenost alela HLA-A*3101 med evropskim prebivalstvom je 2- do 5-odstotna, med japonskim prebivalstvom pa približno 10-odstotna.

Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko poveča tveganje za pojav kožnih reakcij zaradi karbamazepina (večinoma manj hudih) za 5,0 % pri splošni populaciji do 26,0 % pri bolnikih evropskega porekla, medtem ko odsotnost tega alela lahko tveganje zmanjša za 5,0 % oz. do 3,8 %.

Alel 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 plemeni Navajo in Sioux in v Mehiki pleme Seri v Sonori) in Južne Indije (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 testiranja za prisotnost HLA-A*3101 pred pričetkom zdravljenja s karbamazepinom ali kemijsko sorodnimi zdravilnimi učinkovinami.

Če je pri bolnikih evropskega ali japonskega porekla znana prisotnost alela HLA-A*3101, je potrebno glede uporabe karbamazepina ali kemijsko sorodnih zdravilnih učinkovin razmisliti in zdravilo uvesti le, če koristi zdravljenja pretehtajo tveganja.

Omejitve genetskih presejalnih testov

Rezultati genetskih presejalnih testov 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 faktorjev, kot so odmerek antiepileptičnega zdravila, jemanje zdravila v skladu z navodili, sočasno uporabljena zdravila, komorbidnosti 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 genotipizacija«. 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 genotipizacija«. 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 epileptičnih napadov

Pri zdravljenju z okskarbazepinom so poročali o morebitnem tveganju za poslabšanje urejenosti epileptičnih napadov. Tveganje za poslabšanje epileptičnih napadov je možno predvsem pri otrocih, vendar se lahko pojavi tudi pri odraslih. V primeru pojava poslabšanja epileptičnih napadov, je treba zdravljenje z okskarbazepinom prekiniti.

Hiponatremija

Serumske vrednosti natrija pod 125 mmol/l, ki običajno ne povzročijo simptomov in ne zahtevajo prilagoditve zdravljenja, so opazili pri do 2,7 % bolnikov, zdravljenih z okskarbazepinom. Izkušnje iz kliničnih preskušanj so pokazale, da se vrednosti natrija povrnejo na normalne vrednosti po zmanjšanju odmerka okskarbazepina, po ukinitvi zdravljenja z okskarbazepinom 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 (npr. 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). Nato pa je treba vrednost natrija v serumu 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, je treba uporabiti 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 simptomi, 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 funkcije srca moramo preveriti vrednost 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 (z neznano pogostnostjo, glejte poglavje 4.8) okskarbazepina. Glede na pomembnost ščitničnih hormonov v razvoju otroka po rojstvu, je med zdravljenjem z okskarbazepinom pri pediatrični populaciji priporočljivo spremljati delovanje ščitnice.

Delovanje jeter

Poročali so o zelo redkih primerih hepatitisa, vendar so v večini primerov bolniki uspešno okrevali. Kadar sumite na neželeni učinek, povezan z jetri, je treba oceniti delovanje jeter in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Okskarbazepin STADA. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Delovanje ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) je med zdravljenjem z okskarbazepinom potrebna previdnost, predvsem pri začetnem odmerku in pri povečevanju odmerka. Razmisli se lahko o spremljanju plazemskih koncentracij MHD (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hematološki učinki

V obdobju trženja so zelo 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 razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

Samomorilno vedenje

O samomorilnih mislih in vedenju so poročali pri bolnikih, ki so prejeli antiepileptična zdravila zaradi različnih indikacij. Tudi rezultati metaanalize randomiziranih, s placebom primerjanih preskušanj antiepileptičnih zdravil, so pokazali nekoliko povečano tveganje za samomorilne misli in vedenje. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan, na podlagi razpoložljivih podatkov pa ni mogoče izključiti možnosti, da je tveganje povečano tudi pri uporabi okskarbazepina.

Zaradi 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 Okskarbazepin STADA je priporočljiva 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 antiepileptičnih zdravilih, moramo okskarbazepin 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 okvaro ledvic 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).

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 P450 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 preglednico 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 lahko potrebno zmanjšanje odmerka drugega sočasno uporabljenega zdravila, o čemer 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 (EE) in levonorgestrel (LNG). Srednja vrednost AUC za EE 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.

Zaviranje delovanja encimov

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 1200 mg/dan (glejte preglednico, ki povzema interakcije z antikonvulzivi). V takih primerih bo morda 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
Fenobarbital	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 fenobarbital) zmanjšajo plazemske/serumske vrednosti MHD (29-40 %) pri odraslih. Pri otrocih med 4 in 12 leti 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 (navzea, somnolenca, 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 klinična preskušanja 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.

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

Tveganje povezano z okskarbazepinom:

O nosečnicah (300-1000 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, zmernega teratogenega tveganja ni mogoče popolnoma 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 te dodatke, omogočiti specifično prenatalno diagnozo.

Podatki majhnega 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 nosečnica prejemati v zadnjih nekaj tednih nosečnosti vitamin K₁, potem pa ga damo tudi novorojenčku.

Dojenje

Okskarbazepin in njegov aktivni presnovek MHD se pri ljudeh izločata v materino mleko. Razmerje med koncentracijami teh dveh spojin v mleku in v plazmi je 0,5. Vpliv na dojenčka zaradi izpostavljenosti okskarbazepinu prek materinega mleka ni znan, zato se okskarbazepina med dojenjem ne sme jemati.

Plodnost

O plodnosti pri ljudeh podatkov ni na voljo.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri jemanju okskarbazepina, še posebej na začetku zdravljenja ali v povezavi s prilagajanjem odmerka (pogosteje ob postopnem večanju odmerka), so poročali o neželenih učinkih, kot so omotica, somnolenca, ataksija, diplopija, zamegljen vid, motnje vida, hiponatriemija in zmanjšana stopnja zavesti (za celoten seznam neželenih učinkov glejte poglavje 4.8). Bolnikom je potrebno svetovati previdnost med vožnjo vozila ali ob upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, kot so somnolenca, glavobol, omotica, dvojni vid, navzea, bruhanje in utrujenost, ki se pojavljajo pri več kot 10 % bolnikov.

Varnostni profil temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih 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 iz obdobja trženja.

Neželeni učinki (Preglednica 1) so naštetni po MedRA organskem sistemu.

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. Poleg tega je vsak neželeni učinek razvrščen v kategorije pogostnosti po naslednji

klasifikaciji (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1 Neželjeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema Občasni: Zelo redki: Neznana pogostnost:	levkopenija trombocitopenija depresija kostnega mozga, aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema Zelo redki: Neznana pogostnost:	preobčutljivost [#] anafilaktične reakcije
Bolezni endokrinega sistema Neznana pogostnost:	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje Pogosti: Neznana pogostnost:	hiponatriemija [†] neustreznemu izločanju ADH podoben sindrom z znaki in simptomi, kot so letargija, navzea, 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: Pogosti: Neznana pogostnost:	somnolenca, glavobol, omotica ataksija, tremor, nistagmus, motnje v koncentraciji, amnezija motnje govora (vključno z dizartrijo); pogostejše med povečevanjem odmerka okskarbazepina
Očesne bolezni Zelo pogosti: Pogosti:	diplopija zamegljen vid, motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Pogosti:	vertoglavica
Srčne bolezni Zelo redki:	atrioventrikularni blok, aritmija
Žilne bolezni Neznana pogostnost:	hipertenzija
Bolezni prebavil Zelo pogosti: Pogosti: Zelo redki:	navzea, bruhanje diareja, zaprtje, trebušne bolečine pankreatitis in/ali povišanje vrednosti lipaze in/ali amilaze
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Zelo redki:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja Pogosti: Občasni: Zelo redki:	izpuščaj, alopecija, akne urtikarija Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, multiformni eritem (glejte poglavje

Neznana pogostnost:	4.4) medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)**, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Zelo redki: Neznana pogostnost:	sistemski eritematozni lupus Pri dolgotrajnem zdravljenju z okskarbazepinom so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem, s katerim okskarbazepin prizadene metabolizem kosti, ni bil prepoznan.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Zelo pogosti: Pogosti:	utrujenost astenija
Preiskave Občasni: Neznana pogostnost:	povišanje vrednosti jetrnih encimov, povešanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi znižana vrednost tiroksina (klinični pomen ni jasen)
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih Neznana pogostnost:	padci

Opis izbranih neželenih učinkov

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

† Pri približno 2,7 % bolnikov, ki so se zdravili z okskarbazepinom, so bile opažene koncentracije natrija v serumu pod 125 mmol/l s pogostnostjo pogosto (glejte poglavje 4.4). V večini primerov je bila hiponatriemija asimptomatična in ne zahteva prilagoditve terapije.

Zelo redko je hiponatriemija povezana z znaki in simptomi, ki se lahko razvijejo med uporabo okskarbazepina, kot so epileptični napadi, encefalopatija, znižana stopnja zavesti, zmedenost (glejte tudi Bolezni živčevja za ostale neželene učinke), motnje vida (npr. zamegljen vid), hipotiroidizem, bruhanje in navzea. Na splošno so se nizke koncentracije natrija v serumu pojavile v prvih 3 mesecih zdravljenja z okskarbazepinom, četudi so pri nekaterih bolnikih prvič potrdili zmanjšanje serumske koncentracije natrija pod 125 mmol/l več kot eno leto po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

**Neželeni učinki iz spontanah poročil in primerov iz literature (neznana pogostnost):

naslednji neželeni učinki okskarbazepina so pridobljeni iz obdobja trženja okskarbazepina preko spontanah poročil in primerov iz literature. O teh učinkih so prostovoljno poročali iz populacije neznane velikosti, zato je nemogoče zanesljivo oceniti pogostnost, ki je tako označena kot neznana.

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 domnevnem 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: dispneja

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

ATC oznaka: N03A F02

Farmakodinamični učinki

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 kanalčkov, kar vodi do stabilizacije čezmerno vzdraženih živčnih membran, zaviranja ponavljajočega se sproženja nevronov in zmanjšanega prevajanja sinaptičnih impulzov. Poleg tega lahko k antikonvulzivnemu delovanju prispeva tudi povečana prevodnost za kalij in modulacija visokonapetostnih aktiviranih kalcijevih kanalčkov. Niso pa ugotovili bistvenih interakcij z možganskimi živčnimi prenašalci ali modulatorskimi receptorji.

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 vrste 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 (tj. zmanjšanega antikonvulzivnega delovanja) proti tonično-kloničnim epileptičnim napadom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se okskarbazepin 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 $\mu\text{mol/l}$, ustrežna 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 Okskarbazepin STADA s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve 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 nadalje presnavlja preko konjugacije 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 z 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.

Sorazmernost 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 mg/dan do 2400 mg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

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

Bolniki z okvaro ledvic

Očistek kreatinina in ledvični očistek MHD sta medsebojno linearno odvisna. Kadar se okskarbazepin da v enkratnem 300-miligramskem odmerku bolnikom z okvaro ledvic (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).

Otroci

Farmakokinetiko okskarbazepina so ocenili v kliničnih preskušanjih pri 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 majhnega števila žensk kažejo, da se koncentracija MHD v plazmi med nosečnostjo lahko postopoma zmanjšuje (glejte poglavje 4.6).

Starostniki

Po dajanju enkratnega odmerka (300 mg) in večkratnih odmerkov (600 mg/dan) okskarbazepina starejšim prostovoljcem (starih 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 opazili nikakršnih s spolom povezanih razlik v farmakokinetiki zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki iz študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti 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 Amesovem 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*. Rezultat Amesovega testa za MHD je bil negativen. Pri V79 celicah kitajskega hrčka *in vitro* niso odkrili mutagene ali klastogene aktivnosti okskarbazepina ali MHD. V *in vivo* analizi kostnega mozga podgan okskarbazepin in MHD nista imela učinka na klastogenost ali anevgenost (mikrojedrno formacijo).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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 opazili motnje estrusnega cikla, manjše število rumenih telesc, manj vgneditev in živih zarodkov (glejte poglavje 4.6).

Standardne študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri glodalcih in kuncih so pokazale različne učinke pri odmerkih, toksičnih za samico, na primer povečano incidenco embriofetalne smrtnosti in/ali določen zastoj rasti pred in/ali po rojstvu mladičev. V eni od osmih študij embriofetalne toksičnosti zdravila, ki so jih opravili pri podganah z okskarbazepinom ali MHD z uporabo odmerkov toksičnih za samico, 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 samičem 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 samičem genitalnem sistemu (cerviksu in vagini). Ti učinki so se pojavili že pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih pričakovani klinični izpostavljenosti. Mehanizem nastanka teh tumorjev še ni pojasnjen, vendar bi bil lahko povezan s povečanimi vrednostmi estradiola, specifičnega za podgane. Klinični pomen teh tumorjev ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

silicijev dioksid (dentalni) (E551)
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
krospovidon (tip A po Evropski farmakopeji) (E1202)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172) (samo v 150-miligramskih tabletah)
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC s podlogo iz aluminijaste folije.

Pretisni omoti s 50, 100 in 200 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/14/01154/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 12. 2. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 5. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 2. 2019