

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxepilax, 600 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 600 mg okskarbazepiny (*Oxcarbazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Podłużne, jasnoróżowe tabletki z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem „6” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oxepilax jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych częściowych przechodzących lub nie we wtórne uogólnione napady toniczno-kloniczne.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Oxepilax w monoterapii i leczeniu skojarzonym należy rozpoczynać od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę tę można zwiększać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Jeśli Oxepilax ma zastąpić inne leki przeciwpadaczkowe, ich dawkę należy stopniowo zmniejszać od momentu rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Oxepilax.

W leczeniu skojarzonym, gdy pacjent przyjmuje wiele leków przeciwpadaczkowych, może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawki innych leków przeciwpadaczkowych podawanych jednocześnie i (lub) powolnego zwiększania dawki produktu leczniczego Oxepilax (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Oxepilax można przyjmować w czasie posiłków lub niezależnie od nich.

Dla dzieci, które nie potrafią połykać tabletek lub którym przepisana dawka nie może być podana w postaci tabletek, dostępna jest okskarbazepina w postaci zawiesiny doustnej.

Terapeutyczne monitorowanie leku

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

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

Dorośli

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa

Leczenie należy rozpocząć od dawki 600 mg okskarbazepiny na dobę (8 do 10 mg/kg/dobę) w dwóch podzielonych dawkach.

Dawka podtrzymująca

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Kontrolowane badania z zastosowaniem monoterapii u pacjentów nie przyjmujących w czasie badania innych leków przeciwpadaczkowych wykazały, że dawka 1200 mg/dobę była skuteczna; u pacjentów z padaczką bardziej oporną na leczenie, przechodzących z terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi na monoterapię produktem leczniczym Oxepilax, wykazano skuteczność dawki 2400 mg/dobę.

Maksymalna zalecana dawka

W warunkach szpitalnych, dawkę zwiększano do 2400 mg/dobę w ciągu 48 godzin.

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka początkowa

Początkowo należy podawać 600 mg okskarbazepiny na dobę (8 do 10 mg/kg/dobę) w dwóch podzielonych dawkach.

Dawka podtrzymująca

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w około tygodniowych odstępach, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Maksymalna zalecana dawka

Dobowe dawki z zakresu 600-2400 mg/dobę również okazały się skuteczne w kontrolowanym badaniu klinicznym z leczeniem skojarzonym, jednak większość pacjentów nie tolerowała dawki 2400 mg/dobę bez zmniejszenia dawek innych leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych jednocześnie z produktem leczniczym Oxepilax, głównie z powodu działań niepożądanych na OUN. Dawki dobowe powyżej 2400 mg/dobę nie były przedmiotem systematycznych badań klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

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

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

Populacja pediatryczna

Zalecana dawka początkowa

W monoterapii i leczeniu skojarzonym dawka początkowa powinna wynosić 8 do 10 mg/kg/dobę, podane w dwóch podzielonych dawkach.

Dawka podtrzymująca

W leczeniu skojarzonym efekty terapeutyczne obserwuje się po średniej dawce podtrzymującej wynoszącej około 30 mg/kg/dobę.

Maksymalna zalecana dawka

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych maksymalnie o 10 mg/kg/dobę zaczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 46 mg/kg/dobę, do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Okskarbazepina jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Bezpieczeństwo i skuteczność były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących ok. 230 dzieci w wieku poniżej 6 lat (dolna granica wieku 1 miesiąc). Okskarbazepina nie jest zalecana u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ jej bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie pacjentów nie zostały wystarczająco udokumentowane.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych na temat stosowania okskarbazepiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a w przypadku takiego zastosowania należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), leczenie okskarbazepiną należy rozpoczynać od połowy zazwyczaj stosowanej dawki początkowej (300 mg/dobę). Dawkę można zwiększać w odstępach co najmniej tygodniowych aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2). Zwiększanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga starannejszej obserwacji.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości klasy I (natychmiastowe), w tym wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz doniesienia o anafilaksji. Donoszono o przypadkach anafilaksji i obrzęku naczynioruchowym w obrębie krtani, głośni, warg i powiek po zastosowaniu u pacjentów pierwszej lub kolejnych dawek okskarbazepiny. Jeśli takie reakcje wystąpiły u pacjenta po leczeniu okskarbazepiną, należy przerwać stosowanie leku i rozpocząć alternatywne leczenie.

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

Reakcje nadwrażliwości, w tym wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić także u pacjentów, u których nie obserwowano nadwrażliwości na karbamazepinę. Takie reakcje mogą dotyczyć skóry, wątroby, krwi i układu limfatycznego bądź innych narządów, każdego indywidualnie lub występować jako reakcje układowe (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o reakcji nadwrażliwości, stosowanie okskarbazepiny powinno być natychmiast przerwane.

Reakcje skórne

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu poważnych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespół Lyella) oraz rumienia wielopostaciowego w związku z zastosowaniem okskarbazepiny. Pacjenci, u których wystąpią poważne reakcje skórne, mogą wymagać hospitalizacji, ponieważ stany te mogą zagrażać życiu, a nawet, w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Zdarzenia związane z zastosowaniem okskarbazepiny występowały zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia tych objawów wynosił 19 dni. Donoszono o kilku pojedynczych przypadkach nawrotu ciężkich reakcji skórnych po ponownym podaniu okskarbazepiny.

Pacjenci, u których wystąpi reakcja skórna po zastosowaniu produktu Oxepilax, powinni być pilnie zbadani przez lekarza, a leczenie okskarbazepiną należy natychmiast przerwać, chyba że wysypka wyraźnie nie ma związku z lekiem. W razie przerwania leczenia, należy rozważyć zastąpienie produktu leczniczego Oxepilax innym lekiem przeciwpadaczkowym, aby uniknąć napadów padaczkowych po odstawieniu leku. Produktu leczniczego Oxepilax nie należy ponownie podawać pacjentom, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

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

Wykazano, że u osób pochodzenia chińskiego z populacji Han i u osób pochodzenia tajskiego leczonych karbamazepiną, obecność allelu HLA-B*1502 jest ściśle związana z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Steven-Johnson Syndrome*, SJS)/ toksyczna nekroliza naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN). Budowa chemiczna okskarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny, stąd możliwe jest, że u pacjentów z allelem HLA-B*1502 istnieje ryzyko rozwinienia się SJS/TEN także w czasie leczenia okskarbazepiną. Sugerują to także niektóre dane uzyskane dla okskarbazepiny. Allel HLA-B*1502 występuje u około 10% osób pochodzenia chińskiego z populacji Han oraz u osób pochodzenia tajskiego. Jeśli to możliwe, osoby z wymienionej grupy powinny zostać objęte badaniem na obecność allelu HLA-B*1502 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub pochodną chemicznie substancją czynną. Jeżeli u pacjentów o wymienionym pochodzeniu badania wykażą obecność allelu HLA-B*1502, leczenie okskarbazepiną można rozważyć, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Można rozważyć przeprowadzenie badań genetycznych w innych azjatyckich populacjach, gdyż allel HLA-B*1502 jest u nich rozpowszechniony (np. występuje u ponad 15% mieszkańców Filipin i Malezji).

Rozpowszechnienie allelu HLA-B*1502 w innych badanych populacjach, np. u osób pochodzenia europejskiego, afrykańskiego i hiszpańskiego oraz u osób pochodzących z Japonii i Korei (<1%) nie jest znaczące.

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

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

Istnieją dane sugerujące związek między obecnością allelu HLA-A*3101 a zwiększonym ryzykiem wywołania przez karbamazepinę niepożądanych reakcji skórnych np. in. z zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Steven-Johnson Syndrome*), toksycznej nekrolizy naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), osutki polekowej z eozynofilią (DRESS, ang. *drug rash with eosinophilia*) oraz mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki kropkowej (AGEP, ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*) i wysypki grudkowo-plamistej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość występowania allelu HLA-A*3101 znacząco się różni pomiędzy różnymi grupami etnicznymi. Allel HLA-A*3101 występuje u 2 do 5% osób pochodzenia europejskiego i u około 10% osób pochodzenia japońskiego. U osób pochodzenia europejskiego leczonych karbamazepiną obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko tych reakcji skórnych (głównie łżejszych) z 5% w ogólnej populacji do 26%, podczas gdy brak tego allelu może zmniejszyć powyższe ryzyko z 5 do 3,8%.

Allel HLA-A*3101 u osób o innym pochodzeniu

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

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

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

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

Ograniczenia przesiewowych badań genetycznych

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

Informacja dla fachowego personelu medycznego

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

Ryzyko nasilenia napadów padaczkowych

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

Hiponatremia

U maksymalnie 2,7% pacjentów leczonych okskarbazepiną obserwowano stężenia sodu w surowicy poniżej 125 mmol/l, zazwyczaj bezobjawowe i nie wymagające zmiany dawkowania. Badania kliniczne wykazały, że stężenie sodu w surowicy powróciło do normy po zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia lub po wdrożeniu leczenia zachowawczego (np. ograniczonego przyjmowania

płynów). U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek przebiegającymi z małym stężeniem sodu (np. z zespołem przypominającym zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny) oraz u chorych leczonych jednocześnie produktami zmniejszającymi stężenie sodu (np. lekami moczopędnymi, desmopresyną), jak również lekami przeciwzapalnymi z grupy NLPZ (np. indometacyną), przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy. Następnie czynność tę należy powtórzyć po około 2 tygodniach, a potem w odstępach miesięcznych, przez trzy pierwsze miesiące leczenia, lub w razie potrzeby. Wspomniane powyżej czynniki ryzyka odnoszą się szczególnie do osób w podeszłym wieku. U pacjentów leczonych okskarbazepiną, w momencie wprowadzania leczenia lekami obniżającymi poziom sodu należy również oznaczyć stężenie sodu w surowicy. Ogólnie, jeśli wystąpią objawy świadczące o niedoborze sodu we krwi podczas stosowania okskarbazepiny (patrz punkt 4.8), należy rozważyć oznaczenie stężenia sodu. U innych pacjentów należy oznaczać stężenie sodu w surowicy podczas rutynowych badań kontrolnych. Wszyscy pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością serca powinni być poddawani regularnym pomiarom masy ciała w celu określenia stopnia retencji płynów. W przypadku zatrzymania płynów lub nasilenia się niewydolności serca, należy sprawdzić stężenie sodu w surowicy. Jeśli stwierdzi się niedobór sodu we krwi, u tych pacjentów należy ograniczyć podaż wody. Ponieważ okskarbazepina może bardzo rzadko powodować zaburzenia przewodzenia w sercu, pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia (np. blokiem przedsionkowo-komorowym, arytmia) wymagają dokładnego monitorowania.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy jest działaniem niepożądanym (o „niezbyt częstej” częstości występowania, patrz punkt 4.8) okskarbazepiny. Biorąc pod uwagę znaczenie hormonów tarczycy dla pourodzeniowego rozwoju dziecka, zaleca się monitorowanie czynności tarczycy u dzieci i młodzieży podczas stosowania produktu leczniczego Oxepilax.

Czynność wątroby

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach zapalenia wątroby, z których większość miała łagodny przebieg. W razie podejrzenia zaburzeń czynności wątroby, należy ocenić jej stan i rozważyć przerwanie podawania okskarbazepiny. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Czynność nerek

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

Reakcje hematologiczne

Po wprowadzeniu okskarbazepiny do obrotu rzadko donoszono o agranulocytozie, niedokrwistości aplastycznej i pancytopenii u pacjentów leczonych okskarbazepiną (patrz punkt 4.8). W razie pojawienia się jakichkolwiek objawów znaczącego zahamowania czynności szpiku kostnego, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Zachowania samobójcze

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

Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a w razie potrzeby rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić

pacjentom (oraz ich opiekunom), aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli pojawią się oznaki myśli i zachowań samobójczych.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

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

Alkohol

Z powodu możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego, pacjenci leczenia okskarbazepiną powinni unikać spożywania alkoholu.

Odstawienie leku

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

Monitorowanie stężeń leku w osoczu

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

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

Substancja pomocnicza

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Indukcja enzymatyczna

Okskarbazepina i jej farmakologicznie czynny metabolit (monohydroksypochodna, MHD) są słabymi induktorami *in vitro* i *in vivo* enzymów cytochromu P450 i CYP 3A4 i CYP 3A5, odpowiedzialnych głównie za metabolizm bardzo dużp. liczby leków, np. leków immunosupresyjnych (takich jak cyklosporyna, takrolimus), doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz niżej) oraz niektórych innych leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepiny), powodując zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu (patrz tabela poniżej przedstawiająca podsumowanie wyników uzyskanych dla innych leków przeciwpadaczkowych).

In vitro okskarbazepina i MHD są słabymi induktorami UDP-glukuronylotransferaz (wpływ na poszczególne enzymy z tej grupy nie jest znany). Stąd *in vivo* okskarbazepina i MHD mogą wywierać niewielki efekt indukujący metabolizm produktów leczniczych, które są eliminowane głównie poprzez sprzęganie za pomocą UDP-glukuronylotransferaz. W przypadku rozpoczęcia leczenia okskarbazepiną lub po zmianie jej dawki, osiągnięcie nowego poziomu indukcji może trwać 2 do 3 tygodni.

W przypadku przerwania leczenia okskarbazepiną konieczne może się okazać zmniejszenie dawki jednocześnie przyjmowanych leków, a decyzję o tym należy podjąć na podstawie oceny klinicznej stanu pacjenta i (lub) oznaczenia stężeń w osoczu. Indukcja prawdopodobnie stopniowo zmniejszy się przez 2 do 3 tygodni po przerwaniu leczenia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: Wykazano, że okskarbazepina wywiera wpływ na dwa składniki doustnych środków antykoncepcyjnych – etynyloestriadiol (EE) i lewonorgestrel (LNG). Średnie wartości AUC dla EE i LNG ulegają zmniejszeniu odpowiednio o 48-52% i 32-52%. Z tego względu,

stosowanie okskarbazepiny jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać skuteczność tych środków (patrz punkt 4.4). Należy stosować inne skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Zahamowanie aktywności enzymów

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

Leki przeciwpadaczkowe i indukujące enzymy

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

Zestawienie interakcji leków przeciwpadaczkowych z okskarbazepiną

Leki przeciwpadaczkowe	Wpływ okskarbazepiny na lek przeciwpadaczkowy	Wpływ leków przeciwpadaczkowych na MHD
Równoczesne podanie	Stężenie	Stężenie
Karbamazepina	Zmniejszenie o 0-22% (zwiększenie stężenia epoksydowej pochodnej karbamazepiny o 30%)	Zmniejszenie o 40%
Klobazam	Nie oceniane	Brak wpływu
Felbamat	Nie oceniane	Brak wpływu
Lamotrygina	Brak wpływu	Brak wpływu
Fenobarbital	Zwiększenie o 14-15%	Zmniejszenie o 30-31%
Fenytoina	Zwiększenie o 0-40%	Zmniejszenie o 29-35%
Kwas walproinowy	Brak wpływu	Zmniejszenie o 0-18%

Jeśli podawano jeden z trzech leków przeciwpadaczkowych silnie indukujących enzymy cytochromu P450 i/lub UGT (tj. rifampicyna, karbamazepina, fenytoina oraz fenobarbital) osoczowe stężenie MHD u dorosłych zmniejszało się (29-40%) a klirens MHD u dzieci w wieku 4 do 12 lat, zwiększył się średnio o 35%, w porównaniu do monoterapii. Zastosowanie okskarbazepiny jednocześnie z lamotryginą wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (nudności, senność, zawroty głowy i ból głowy). Kiedy jednocześnie z produktem leczniczym Oxepilax podaje się jeden lub kilka leków przeciwpadaczkowych, należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawkowania i (lub) monitorowanie stężenia leku w osoczu, szczególnie u dzieci poddanych terapii skojarzonej z lamotryginą.

Nie obserwowano autoindukcji w przypadku produktu leczniczego Oxepilax.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

Skojarzenie litu i okskarbazepiny może nasilać toksyczne działanie na układ nerwowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja

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

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych:

W populacji osób leczonych odnotowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych w przypadku stosowania terapii wieloma lekami, zwłaszcza w schematach wielolekowych zawierających walproinian.

Ponadto, nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane z okskarbazepiną:

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

Wyniki badań dotyczące ryzyka zaburzeń rozwojowych układu nerwowego u dzieci narażonych na okskarbazepinę w czasie ciąży są sprzeczne i nie można go wykluczyć.

Należy wziąć pod uwagę następujące informacje:

- Jeśli pacjentka leczona okskarbazepiną zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy ponownie dokładnie rozważyć konieczność leczenia okskarbazepiną. Należy stosować minimalne skuteczne dawki leku oraz monoterapię, jeśli tylko to możliwe, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży.
- W czasie ciąży nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej okskarbazepiną, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Monitorowanie i profilaktyka:

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

Dane uzyskane od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że stężenie aktywnego metabolitu okskarbazepiny w osoczu, 10-monohydrosypochodnej (MHD), może zmniejszać się stopniowo przez cały okres trwania ciąży. Zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej u kobiet otrzymujących okskarbazepinę w czasie ciąży, aby zapewnić utrzymanie właściwej kontroli napadów padaczkowych w czasie ciąży. Należy również rozważyć kontrolowanie zmian stężeń MHD w osoczu.

Można również wziąć pod uwagę kontrolowanie stężeń MHD w osoczu po porodzie, szczególnie w przypadku, kiedy dawka leku była zwiększana w czasie ciąży.

Ryzyko dla noworodka:

Donoszono o występowaniu zaburzeń krwawienia u noworodków, wywołanych stosowaniem leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy wątrobowe. Aby temu zapobiec należy podawać witaminę K₁ kobiecie ciężarnej przez kilka ostatnich tygodni ciąży oraz noworodkowi.

Karmienie piersią

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) przenikają do mleka ludzkiego. Ograniczone dane wskazują, że stężenie MHD w osoczu niemowląt karmionych piersią wynosi 0,2-0,8 µg/ml, co odpowiada do 5% stężenia MHD w osoczu matki. Chociaż narażenie wydaje się być małe, nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia. Dlatego podejmując decyzję o karmieniu piersią podczas stosowania produktu leczniczego Oxepilax należy uwzględniać zarówno korzyści z karmienia piersią, jak i ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeśli niemowlę będzie karmione piersią, należy obserwować, czy nie występują u niego takie objawy niepożądane, jak senność i słaby przyrost masy ciała.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Profil bezpieczeństwa został opracowany na podstawie badań klinicznych, w których działania niepożądane określono jako związane z działaniem okskarbazepiny. Ponadto wzięto pod uwagę klinicznie istotne doniesienia dotyczące działań niepożądanych uzyskane w programach badawczych oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu leku na rynek.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii układów narządowych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dodatkowo, kategorie częstości zdefiniowano według następującej konwencji (zgodnie z klasyfikacją częstości CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Leukopenia
Rzadko	Hamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia
Bardzo rzadko	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość [#]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Wzrost wagi
Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hiponatremia [†]
Rzadko	Zespół przypominający zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny, przebiegający z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe
Zaburzenia psychiczne	
Często	Stany splątania, depresja, apatia, pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność, bóle głowy, nieukładowe zawroty głowy
Często	Ataksja, drżenie, oczopląs, zaburzenia uwagi, amnezja, zaburzenia mowy (w tym dyszartria); częstsze podczas zwiększania dawki okskarbazepiny
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Podwójne widzenie
Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Układowe zawroty głowy
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	Niemiarowość, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty
Często	Biegunka, zaparcie, ból brzucha
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki i (lub) zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Często	Wysypka, łysienie, trądzik
Niezbyt często	Pokrzywka
Rzadko	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. <i>Acute Generalized Exanthematous Pustulosis</i>)
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko	Zmniejszona gęstość mineralna kości, osteopenia, osteoporoza i złamania u pacjentów poddanych przewlekłemu leczeniu okskarbazepiną. Mechanizm oddziaływania okskarbazepiny na metabolizm kości nie został ustalony.
Bardzo rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Oslabienie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej we krwi
Rzadko	Zmniejszenie stężenia T4 (o niejasnym znaczeniu klinicznym)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	Upadki

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Bardzo rzadko hiponatremii towarzyszą objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak napady padaczkowe, encefalopatia, zaburzenia świadomości, splątanie (patrz także „Zaburzenia układu nerwowego”), zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie), niedoczynność tarczycy, wymioty, nudności. Zasadniczo, występowała ona podczas pierwszych 3 miesięcy terapii, jednak znane są przypadki pacjentów, u których stężenie sodu uległo po raz pierwszy zmniejszeniu poniżej wartości 125 mmol/l po ponad 1 roku od rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.4).

Populacja pediatryczna

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej: hiponatremia

Zaburzenia oka: podwójne widzenie, zwężenie źrenic, nieostre widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, hiperkineza

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia

Badania diagnostyczne: zmniejszenie częstości oddechów, wydłużenie odstępu QTc

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

Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie, stany splątania

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność

Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum. W miarę potrzeby należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy rozważyć usunięcie leku przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03A F02.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Działanie farmakologiczne produktu leczniczego Oxepilax (okskarbazepiny) wywierane jest głównie przez metabolit (MHD) (patrz punkt 5.2). Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest głównie na blokadzie wrażliwych na napięcie kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Poza tym do działania przeciwdrgawkowego może przyczyniać się wzmożone przewodnictwo potasowe i modulacja zależnych od napięcia kanałów wapniowych. Nie stwierdzono istotnych interakcji z miejscami receptorowymi neuroprzekazników lub modulatorów w mózgu.

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) mają silne i skuteczne działanie przeciwdrgawkowe u zwierząt. Związki te zapobiegały uogólnionym napadom toniczno-klonicznym i, w mniejszym stopniu, napadom klonicznym u gryzoni, oraz eliminowały lub zmniejszały częstość przewlekłe

nawracających napadów częściowych u makaków z implantami aluminiowymi. Nie obserwowano osłabienia działania przeciwdrgawkowego w leczeniu napadów padaczkowych toniczno-klonicznych w przypadku codziennego podawania okskarbazepiny lub MHD myszom i szczurom odpowiednio przez 5 dni lub 4 tygodnie.

W Indiach przeprowadzono prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, nieporównawcze, 24-tygodniowe badanie obserwacyjne po wprowadzeniu leku do obrotu. Spośród 816 pacjentów stanowiących populację badania, 256 dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca do 19 lat) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (wtórnymi lub pierwotnymi) było leczonych okskarbazepiną podawaną w monoterapii. Początkowa dawka okskarbazepiny u wszystkich pacjentów w wieku >6 lat wynosiła 8-10 mg/kg mc./dobę i była podawana w 2 dawkach podzielonych. W przypadku 27 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 6 lat, dawka początkowa mieściła się w zakresie od 4,62 do 27,27 mg/kg mc./dobę, a dawka podtrzymująca wynosiła od 4,29 do 30,00 mg/kg mc./dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie częstości napadów w okresie od stanu wyjściowego do tygodnia 24. W grupie pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 6 lat (n=27) liczba napadów zmieniła się od 1 [zakres] [1-12] do 0 [0-2], w grupie wiekowej od 7 lat do 12 lat (n=77), częstość zmieniła się od 1 [1-22] do 0 [0-1], a w grupie wiekowej 13-19 lat (n=152) częstość zmieniła się od 1 [1-32] do 0 [0-3]. Nie stwierdzono szczególnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży. Dane z badania oceniające stosunek korzyści do ryzyka dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są niejednoznaczne (patrz punkt 4.2). Na podstawie danych z randomizowanych badań z grupą kontrolną nie zaleca się stosowania okskarbazepiny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały wystarczająco wykazane (patrz punkt 4.2).

Populacja pediatryczna

Przeprowadzono dwa randomizowane, zaślepienie badania oceniające skuteczność z kontrolowaną dawką (badanie 2339 i badanie 2340) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do <17 lat (n = 31 pacjentów w wieku od 6 do <17 lat; n = 189 pacjentów w wieku <6 lat). Ponadto przeprowadzono szereg otwartych badań z udziałem dzieci. Zasadniczo, profil bezpieczeństwa okskarbazepiny u młodszych dzieci (<6 lat) był podobny do profilu u starszych dzieci (≥ 6 lat). Jednak w niektórych badaniach u młodszych dzieci (<4 lata) i starszych dzieci (≥ 4 lata) zaobserwowano ≥ 5-krotną różnicę w odsetku pacjentów z drgawkami (odpowiednio 7,9% vs. 1,0%) i stanem padaczkowym (odpowiednio 5% vs. 1%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Po jednorazowym podaniu dawki 600 mg okskarbazepiny na czczo zdrowym ochotnikom płci męskiej, średnia wartość C_{max} dla MHD wynosiła 34 $\mu\text{mol/l}$, z medianą t_{max} równą 4,5 godziny.

U mężczyzn wykazano, że zaledwie 2% całkowitej radioaktywności osocza pochodziło od okskarbazepiny w postaci niezmienionej, około 70% od MHD, a pozostałość można było przypisać nieistotnym wtórnym metabolitom, które ulegały szybkiej eliminacji.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania okskarbazepiny, dlatego okskarbazepinę można zażywać zarówno w trakcie posiłku, jak i między posiłkami.

Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji MHD wynosi 49 litrów.

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

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) przenikają przez barierę łożyska. W jednym przypadku stwierdzono, że stężenia leku u matki i noworodka były podobne.

Metabolizm

Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez enzymy cytozolowe wątroby do związku MHD, który jest głównie odpowiedzialny za działanie farmakologiczne okskarbazepiny. MHD ulega dalszym przemianom przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Niewielkie ilości (4% dawki) ulegają utlenianiu do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu (pochodna 10,11-dihydroksy, DHD).

Eliminacja

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

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

Proporcjonalność dawek

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Oxepilax dwa razy na dobę MHD osiąga stężenie stacjonarne w osoczu w ciągu 2-3 dni. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, farmakokinetyka MHD kształtuje się liniowo, wykazując proporcjonalność w zakresie dawek w przedziale od 300 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami wątroby

Przeprowadzono badania farmakokinetyki i metabolizmu okskarbazepiny oraz MHD u zdrowych ochotników oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu pojedynczej doustnej dawki 900 mg. Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę okskarbazepiny ani MHD. Nie badano wpływu okskarbazepiny na pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Istnieje korelacja liniowa pomiędzy klirensiem kreatyniny a klirensiem nerkowym MHD. Gdy okskarbazepina podawana jest w pojedynczej dawce 300 mg, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji MHD ulega wydłużeniu o 60-90% (16 h do 19 h) a wartość AUC zwiększa się dwukrotnie w porównaniu do analogicznych wartości odnotowanych u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek (10 godzin).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka okskarbazepiny była oceniana w badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących okskarbazepinę w dawce od 10 mg do 60 mg/kg mc./dobę. Klirens MHD obliczany w oparciu o masę ciała zmniejsza się wraz z wiekiem i zwiększaniem się masy ciała, zbliżając się do wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych. Średni klirens obliczany w oparciu o masę ciała u dzieci w wieku od 4 do 12 lat jest średnio o 40% większy niż analogiczne wartości u pacjentów dorosłych. Na tej podstawie uważa się, że pole pod krzywą (AUC) dla MHD u tych dzieci stanowi około 2/3 wartości występujących u pacjentów dorosłych leczonych podobną dawką w przeliczeniu na kg masy ciała. Wraz ze zwiększaniem się masy ciała pacjenta, u dzieci w wieku 13 lat i starszych klirens MHD w przeliczeniu na kg masy ciała powinien osiągnąć wartości obserwowane u pacjentów dorosłych.

Ciąża

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu jednorazowym (300 mg) oraz wielokrotnym (600 mg/dobę) okskarbazepiny ochotnikom w podeszłym wieku (60-82 lata) maksymalne stężenia w osoczu oraz wartości AUC dla MHD były o 30-60% większe niż wartości uzyskane u młodszych ochotników (18-32 lata). Porównanie klirensu kreatyniny u ochotników młodszych i w podeszłym wieku wskazuje, że różnice te zależą od związanego z wiekiem zmniejszenia klirensu kreatyniny. Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania, ponieważ dawki terapeutyczne są indywidualnie dostosowywane dla każdego pacjenta.

Płeć

Nie obserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach nad bezpieczeństwem stosowania oraz genotoksycznością okskarbazepiny i jej farmakologicznie aktywnego metabolitu (monohydroksypochodnej, MHD) nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

Immunotoksyczność

Badania nad pobudzeniem układu opornościowego myszy wykazały, iż MHD (a także w mniejszym stopniu okskarbazepina) mogą wywoływać opóźnioną reakcję nadwrażliwości.

Mutagenność

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Standardowe badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na gryzoniach i królikach wykazały zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów oraz (lub) opóźnienie przedurodzeniowego i (lub) pourodzeniowego rozwoju potomstwa po podaniu dawek toksycznych dla matki. Obserwowano zwiększenie liczby wad rozwojowych u płodów szczura w jednym z ośmiu badań dotyczących toksycznego działania leku na zarodek i płód, w których badano okskarbazepinę lub farmakologicznie czynny metabolit (MHD). Wyniki te uzyskano stosując dawki toksyczne dla matki (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość

W badaniach właściwości rakotwórczych leku, prowadzonych na szczurach i myszach narażonych na działanie okskarbazepiny, obserwowano powstawanie nowotworów wątroby (szczury i myszy), nowotworów jąder i ziarniniaków w układzie rozrodczym samic (szczury). Pojawienie się nowotworów wątroby było najprawdopodobniej skutkiem indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie to, choć nie może być wykluczone, jest jednak słabe lub nie występuje u pacjentów leczonych okskarbazepiną.

Nowotwory jąder mogły mieć związek ze zwiększonymi stężeniami hormonu luteinizującego.

Ponieważ u człowieka nie występuje zwiększenie stężeń ww. hormonu po podaniu okskarbazepiny, uważa się, że rozwój tego typu nowotworów u szczurów nie ma znaczenia klinicznego. W jednym badaniu wykonanym na szczurach obserwowano zależne od dawki zwiększenie liczby ziarniniaków w układzie rozrodczym samic (w obrębie szyjki macicy i pochwy) po podaniu MHD. Działania te wystąpiły po uzyskaniu stężeń leku porównywalnych z przewidywanym stężeniem w organizmie człowieka. Mechanizm powstawania tych nowotworów nie został dotychczas w pełni wyjaśniony, ale może on mieć związek ze zwiększonym stężeniem estradiolu właściwym dla szczurów. Zatem znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z białej nieprzezroczystej folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
50 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21093

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.03.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.09.2017

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

16.07.2024