

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Oxalept 300 mg filmom obložene tablete

Oxalept 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Oxalept 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg okskarbazepina.

Oxalept 600 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg okskarbazepina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Oxalept 300 mg filmom obložene tablete sadrži 17,5 mg laktoza hidrata i 0,032 mg azo boje Sunset yellow (E110).

Jedna Oxalept 600 mg filmom obložene tablete sadrži 35,0 mg laktoza hidrata i 0,065 mg azo boje Sunset yellow (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Oxalept 300 mg filmom obložene tablete

Žuta do tamnožuta filmom obložena tableta oblika kapsule. Jedna je strana tablete urezom podijeljena na dva dijela, s oznakom „9“ na jednom i oznakom „3“ na drugom dijelu. Druga je strana tablete urezom podijeljena na dva dijela, s oznakom „72“ na jednom i oznakom „82“ na drugom dijelu. Dimenzije tableta su 13,8 mm x 6,4mm.

Oxalept 600 mg filmom obložene tablete

Žuta do tamnožuta filmom obložena tableta oblika kapsule. Jedna je strana tablete urezom podijeljena na dva dijela, s oznakom „9“ na jednom i oznakom „3“ na drugom dijelu. Druga je strana tablete urezom podijeljena na dva dijela, s oznakom „72“ na jednom i oznakom „83“ na drugom dijelu. Dimenzije tableta su 18,0 mm x 8,3 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oxalept je indiciran za liječenje parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

Oxalept je indiciran za primjenu u monoterapiji ili u kombinacijskoj terapiji odraslih i djece u dobi od 6 godina i starije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U monoterapiji i kombinacijskoj terapiji, liječenje okskarbazepinom započinje se primjenom klinički učinkovite doze podijeljene u dvije doze. Doza se može povećati ovisno o kliničkom odgovoru bolesnika. Kada se drugi antiepileptici zamjenjuju okskarbazepinom, dozu drugog (drugih) antiepileptika treba nakon uvođenja okskarbazepinom postupno smanjivati.

Pri kombinacijskom liječenju, budući da se povećava ukupno opterećenje bolesnika antiepilepticima, možda će trebati smanjiti dozu drugog (drugih) antiepileptika i/ili dozu okskarbazepinom sporije povećavati (vidjeti dio 4.5.).

Terapijsko praćenje lijeka

Terapijski učinak okskarbazepina u prvom se redu ostvaruje kroz aktivni metabolit 10-monohidroksi derivata okskarbazepina (MHD) (vidjeti dio 5.).

Praćenje razine okskarbazepina ili MHD-a u plazmi nije potrebno rutinski provoditi. Međutim, može biti korisno u situacijama kada se može očekivati promjena u klirensu MHD-a (vidjeti dio 4.4.). U takvim situacijama doza okskarbazepina može se prilagoditi (na temelju razina u plazmi izmjerenih 2-4 sata nakon primjene doze) da bi se održale vršne razine MHD-a u plazmi od < 35 mg/L.

Odrasli

Monoterapija

Preporučena početna doza

Liječenje okskarbazepinom treba započeti dozom od 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan) podijeljenom u dva dijela.

Doza održavanja

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati s maksimalnim povećanjem od 600 mg/dan u razmacima po tjedan dana od početne doze, kako bi se postigao željeni klinički odgovor. Terapijski su učinci uočeni kod doza od 600 mg/dan i 2400 mg/dan.

Kontrolirana monoterapijska klinička ispitivanja u bolesnika koji u tom periodu nisu primali antiepileptike pokazala je da je učinkovita doza iznosila 1200 mg/dan; no u refraktornih bolesnika koji su s liječenja drugim antiepilepticima prešli na monoterapiju okskarbazepinom, učinkovitijom se pokazala doza od 2400 mg/dan.

Maksimalna preporučena doza

U kontroliranim bolničkim uvjetima povećanje doze do 2400 mg/dan postignuto je tijekom 48 sati.

Kombinacijska terapija

Preporučena početna doza

Liječenje okskarbazepinom treba započeti dozom od 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan) podijeljenom u dva dijela.

Doza održavanja

Ako je klinički indicirano, doza se od one početne može povećavati za po najviše 600 mg/dan u razmacima od otprilike po tjedan dana, kako bi se postigao željeni klinički odgovor. Terapijski su učinci uočeni pri dozama između 600 mg/dan i 2400 mg/dan.

Maksimalna preporučena doza

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacijskog liječenja učinkovitima su se pokazale doze od 600 do 2400 mg/dan, premda neki bolesnici nisu podnosili dozu od 2400 mg/dan bez prethodnog smanjenja doze ostalih antiepileptika, uglavnom zbog nuspojava povezanih sa središnjim živčanim sustavom. Dnevne doze veće od 2400 mg/dan nisu bile sustavno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Starije osobe (65 godina starosti i više)

Nije potrebno prilagođavanje u doziranju starijih bolesnika zato što se terapijske doze individualno prilagođavaju. Prilagođavanje doze preporučuje se u starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti informacije u nastavku o doziranju kod oštećenja funkcije bubrega). Pažljivo praćenje razina natrija potrebno je kod bolesnika s rizikom od hiponatrijemije (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Bolesnicima s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre ne treba prilagođavati dozu. Primjena okskarbazepina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te je zbog toga potreban oprez kod doziranja u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) liječenje okskarbazepinom potrebno je započeti s polovicom uobičajene početne doze (300 mg/dan). Da bi se postigao željeni klinički odgovor, doza se treba povećavati u razmacima ne manjim od tjedan dana (vidjeti dio 5.2.).

Povećavanje doze kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može zahtijevati pažljiviji nadzor.

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza

Liječenje okskarbazepinom u monoterapiji ili u kombinacijskoj terapiji treba započeti dozom od 8 do 10 mg/kg/dan, primijenjenom u dvije podijeljene doze.

Doza održavanja

U kliničkim ispitivanjima kombinacijske terapije pokazalo se da je doza održavanja okskarbazepina od 30-46 mg/kg/dan, postignuta tijekom dva tjedna, djelotvorna i da se dobro podnosi.

Terapijski učinci su uočeni kod medijana doze održavanja od oko 30 mg/kg/dan.

Maksimalna preporučena doza

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati s maksimalnim povećanjima od 10 mg/kg/dan u otprilike tjednim intervalima od početne doze, do maksimalne doze od 46 mg/kg/dan, kako bi se postigao željeni klinički odgovor (vidjeti dio 5.2.).

Primjena okskarbazepina preporučuje se u djece u dobi od 6 godina i starije. Sigurnost i djelotvornost okskarbazepina ispitivane su u kontroliranim kliničkim studijama koje su uključivale otprilike 230 djece mlađe od 6 godina (sve do jednog mjeseca). Primjena okskarbazepina se ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina, jer sigurnost i djelotvornost nisu odgovarajuće dokazani.

Sve gore navedene preporuke o doziranju (odrasli, starije osobe i djeca) temelje se na dozama primjenjivanim u kliničkim ispitivanjima u ispitanika svih dobnih skupina. No, po potrebi se u obzir mogu uzeti i niže početne doze.

Način primjene

Oxalept se uzima kroz usta, s hranom ili bez nje.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze. Za djecu koja ne mogu progutati tablete ili u slučaju kada se potrebna doza ne može postići primjenom tableta, na tržištu je dostupan lijek s djelatnom tvari okskarbazepin u tekućem farmaceutskom obliku.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na eslikarbazepin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti tipa I (neposredne) koje uključuju osip, svrbež, urtikariju, angioedem, kao i slučajevi anafilaksije. Slučajevi anafilaksije i angioedema koji obuhvaćaju grkljan, glotis, usne i očne kapke prijavljeni su u bolesnika nakon uzimanja prve doze ili naknadnih doza okskarbazepina. Ako bolesnik razvije ove reakcije nakon početka liječenja Oxaleptom, potrebno je prekinuti primjenu lijeka i započeti s alternativnim liječenjem.

Bolesnike u kojih je bilo reakcija preosjetljivosti na karbamazepin treba obavijestiti da se u oko 25-30 % takvih bolesnika mogu javiti reakcije preosjetljivosti (npr. teške kožne reakcije) na ovaj lijek (vidjeti dio 4.8.).

Reakcije preosjetljivosti (uključujući multiorganske reakcije preosjetljivosti) moguće su i u bolesnika bez preosjetljivosti na karbamazepin u anamnezi. Takve reakcije mogu zahvatiti kožu, jetru, krv, limfni sustav ili druge organe, bilo pojedinačno ili zajedno u smislu sistemske reakcije (vidjeti dio 4.8.). Općenito, javi li se znaci i simptomi koji upućuju na reakcije preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah obustaviti.

Dermatološki učinci

U vrlo rijetkim slučajevima bilo je prijava ozbiljnih dermatoloških reakcija, uključivši Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) i *erythema multiforme*, povezanih s primjenom okskarbazepina. Bolesnike s ozbiljnim dermatološkim reakcijama možda će trebati hospitalizirati jer ta stanja mogu biti opasna po život, a vrlo rijetko mogu imati i smrtni ishod. Navedeni slučajevi povezani s primjenom okskarbazepina javili su se i među djecom i među odraslima. Mediijan vremena do izbijanja nuspojava iznosilo je 19 dana. Prijavljeno je i nekoliko izoliranih slučajeva recidiva ozbiljnih kožnih reakcija pri ponovnoj primjeni okskarbazepina. Bolesnike u kojih nastupi kožna reakcija treba hitno pregledati, a primjenu lijeka odmah obustaviti, osim ako je posve jasno da osip nije povezan s lijekom. U slučaju prekida liječenja, potrebno je razmotriti mogućnost da se okskarbazepinom zamijeni drugim antiepileptikom, kako bi se izbjegli napadaji uslijed ukidanja lijeka. Okskarbazepin se ne smije ponovno primijeniti u bolesnika kojima je primjena obustavljena zbog reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3.).

Alel HLA-B*1502 – u Han Kineza, Tajlandana i drugih azijskih populacija

Pokazalo se da je HLA-B*1502 u pojedinaca Han kineskog i tajlandskog porijekla snažno povezan s rizikom od razvoja teških kožnih reakcija poznatih kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksična epidermalna nekroliza (TEN) kada se liječe karbamazepinom. Kemijska struktura okskarbazepina slična je strukturi karbamazepina, pa je moguće da su bolesnici pozitivni na HLA-B*1502 također izloženi riziku SJS-a/TEN-a nakon liječenja okskarbazepinom. Postoje određeni podaci koji upućuju na to da takva veza postoji za okskarbazepin. Prevalencija nositelja HLA-B*1502 je oko 10% u populaciji Han Kineza i Tajlandana. Kad god je moguće, ti pojedinci trebaju obaviti probir na taj alel prije nego što započnu liječenje karbamazepinom ili nekom kemijski srodnom djelatnom tvari. Ako bolesnici tog porijekla imaju pozitivan test na alel HLA-B*1502, primjena okskarbazepina može se razmotriti ako se smatra da koristi premašuju rizike.

Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim populacijama (npr. više od 15% na Filipinima i u Maleziji), može se razmotriti genetsko testiranje rizičnih populacija na prisutnost HLA-B*1502. Prevalencija alela HLA-B*1502 zanemariva je u uzorkovanim populacijama npr. europskog, afričkog i hispanškog porijekla te u Japanaca i Korejaca (< 1%).

Učestalost alela odnosi se na postotak kromosoma u populaciji koji nose navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog kromosoma, a kako jedna kopija HLA-B*1502 alela može biti dovoljna da se poveća rizik SJS-a, postotak bolesnika koji bi mogli biti izloženi riziku gotovo je dvostruko veći od učestalosti alela.

Alel HLA-A*3101 – populacije europskog porijekla i japanska populacija

Postoje određeni podaci koji upućuju na to da je HLA-A*3101 povezan s povećanim rizikom od karbamazepinom induciranih kožnih nuspojava uključujući SJS, TEN, lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom (DRESS) ili manje tešku akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) i makulopapularni osip u osoba europskog porijekla i Japanaca.

Učestalost alela HLA-A*3101 uvelike se razlikuje između etničkih populacija. Alel HLA-A*3101 ima prevalenciju od 2 do 5% u europskim populacijama te oko 10% u japanskoj populaciji.

Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik od kožnih reakcija induciranih karbamazepinom (uglavnom manje teških) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među ispitanicima europskog porijekla, dok njegova odsutnost može smanjiti rizik od 5,0% do 3,8%.

Alel HLA-A*3101 – populacije drugog porijekla

Procjenjuje se da je učestalost ovog alela manja od 5% u većini australske, azijske, afričke i sjevernoameričke populacije, uz neke iznimke unutar raspona od 5 do 12%. Učestalost iznad 15% procijenjena je u nekim etničkim skupinama u Južnoj Americi (Argentina i Brazil), Sjevernoj Americi (američki Indijanci iz plemena Navajo i Sijuksa, te meksički iz plemena Seri u Sonori) i Južnoj Indiji (Tamil Nadu), te između 10% i 15% u drugim urođeničkim etničkim skupinama u istim tim regijama.

Učestalost alela odnosi se na postotak kromosoma u populaciji koji nose navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog kromosoma, a kako jedna kopija HLA-A*3101 alela može biti dovoljna da se poveća rizik SJS-a, postotak bolesnika koji bi mogli biti izloženi riziku gotovo je dvostruko veći od učestalosti alela.

Nema dovoljno podataka koji podupiru preporuku za HLA-A*3101 probir prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim spojevima.

Ako je poznato da su bolesnici europskog ili japanskog porijekla pozitivni na alel HLA-A*3101, primjena karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se razmotriti ako se smatra da koristi premašuju rizike.

Ograničenje genetskog probira

Rezultati genetskog probira nikada ne mogu zamijeniti odgovarajući klinički nadzor i zbrinjavanje bolesnika. U mnogih bolesnika azijskog porijekla koji su pozitivni na HLA-B*1502 i liječeni okskarbazepinom neće se razviti SJS/TEN, a u bolesnika negativnih na HLA-B*1502 bilo kojeg etničkog porijekla svedeno se može razviti SJS/TEN. Isto se odnosi na HLA-A*3101 s obzirom na rizik od SJS-a, TEN-a, DRESS-a, AGEP-a ili makulopapularnog osipa. Razvoj teških kožnih nuspojava i pobol od istih zbog drugih mogućih čimbenika kao što su doza AED-a, suradljivost, konkomitantni lijekovi, komorbiditeti te razina dermatološkog praćenja, nisu bili ispitivani.

Informacije za zdravstvene djelatnike

Ako se provodi testiranje na prisutnost alela HLA-B*1502, preporučuje se "HLA-B*1502 genotipiziranje" visoke rezolucije. Test je pozitivan ako se otkrije jedan ili dva alela HLA-B*1502, te negativan ako se ne otkrije nijedan alel HLA-B*1502. Slično tome, ako se provodi testiranje na prisutnost alela HLA-A*3101, preporučuje se "HLA-A*3101 genotipiziranje" visoke rezolucije. Test je pozitivan ako se otkrije jedan ili dva alela HLA-A*3101, te negativan ako se ne otkrije nijedan alel HLA-A*3101.

Rizik od pogoršanja napadaja

Uz okskarbazepin zabilježen je rizik od pogoršanja napadaja. Rizik od pogoršanja napadaja uočen je osobito u djece, ali može se javiti i u odraslih. U slučaju pogoršanja napadaja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Hiponatrijemija

U do 2,7 % bolesnika liječenih okskarbazepinom uočene su razine serumskog natrija ispod 125 mmol/l, koje su obično bile asimptomatske i koje nisu zahtijevale prilagodbu doze. Iskustva iz kliničkih ispitivanja pokazuju da su se vrijednosti serumskog natrija normalizirale nakon što se doza

okskarbazepina smanjila ili se primjena lijeka obustavila, ili se prešlo na konzervativno liječenje (npr. ograničeni unos tekućine). U bolesnika s od ranije prisutnim poremećajima bubrega povezanim s niskom razinom natrija (npr. sindrom nalik neodgovarajućem izlučivanju ADH), kao i u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji snižavaju razinu natrija (npr. diuretici, dezmozpresin) ili NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. indometacin), prije početka liječenja okskarbazepinom treba odrediti razinu natrija u serumu. Treba je ponovno odrediti otprilike dva tjedna kasnije, i potom nastaviti određivati jedanput na mjesec tijekom prva tri mjeseca liječenja, ili prema kliničkoj potrebi. Ovi čimbenici rizika napose su prisutni u starijih bolesnika. Jednak pristup nadzoru nad razinama natrija vrijedi i za bolesnike koji primaju okskarbazepin, a trebaju početi primati i lijekove koji snižavaju razinu natrija. Općenito, ako se pri liječenju okskarbazepinom jave klinički simptomi koji upućuju na hiponatrijemiju (vidjeti dio 4.8.), potrebno je razmotriti određivanje serumskog natrija. U ostalih se bolesnika razina serumskog natrija može provjeravati u sklopu rutinskih laboratorijskih pretraga.

Svim bolesnicima s insuficijencijom srca i sekundarnim zatajenjem srca treba redovito mjeriti tjelesnu težinu, kako bi se uočilo moguće zadržavanje tekućine. U slučaju zadržavanja tekućine ili pogoršanja stanja srca, treba provjeriti razinu serumskog natrija. Uočili li se hiponatrijemija, važna protumjera je ograničenje unosa tekućine. Budući da okskarbazepinom može u vrlo rijetkim slučajevima dovesti do poremećaja srčanog provođenja, bolesnike s od ranije prisutnim poremećajima vodljivosti (npr. atrioventrikularnim blokom, aritmijom) treba pažljivo nadzirati.

Hipotireoidizam

Hipotireoidizam je nuspojava („nepoznate“ učestalosti, vidjeti dio 4.8.) primjene okskarbazepina. S obzirom na važnost hormona štitnjače u razvoju djeteta nakon rođenja, preporučuje se praćenje funkcije štitnjače u pedijatrijskoj skupini dok prima terapiju okskarbazepinom.

Funkcija jetre

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi hepatitisa, koji su većinom imali povoljan ishod. Kada se posumnja na poteškoću s jetrom, potrebno je provjeriti funkciju jetre i razmotriti prekid primjene lijeka. Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Funkcija bubrega

U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min), potreban je oprez tijekom liječenja okskarbazepinom osobiti kada je riječ o početnoj dozi i titiranju doze prema gore. Može se razmotriti praćenje razine MHD-a u plazmi (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Hematološki učinci

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih okskarbazepinom su se uočili vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze, aplastične anemije i pancitopenije (vidjeti dio 4.8.). Ako se razvije bilo koji dokaz značajne depresije koštane srži potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka.

Suicidalno ponašanje

Kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija prijavljene su suicidalne misli i ponašanje. Meta-analiza randomiziranih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika također je pokazala malo povećan rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za okskarbazepin. Kod bolesnika stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i osobe koje skrbe o bolesnicima) treba savjetovati da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Hormonski kontraceptivi

Bolesnice u reproduktivnoj dobi potrebno je upozoriti da istodobno uzimanje okskarbazepina s hormonskim kontraceptivima može tu vrstu kontracepcije učiniti neučinkovitom (vidjeti dio 4.5.). Pri uzimanju okskarbazepina preporučuju se dodatni, nehormonski oblici kontracepcije.

Alkohol

Nužan je oprez ako se za vrijeme liječenja okskarbazepinom uzima alkohol, zbog mogućeg dodatnog sedativnog učinka.

Prekid primjene

Kao i kod svih antiepileptičkih lijekova, okskarbazepin treba obustavljati postupno, kako bi se na najmanju moguću mjeru svela mogućnost učestalije pojave napadaja.

Praćenje razine lijeka u plazmi

Iako su korelacije između doziranja i razine okskarbazepina u plazmi, te između razine u plazmi i kliničke djelotvornosti ili podnošljivosti relativno beznačajne, praćenje razine lijeka u plazmi može biti korisno u sljedećim situacijama kako bi se isključila nesuradljivost ili u situacijama kada se može očekivati promjena u klirensu MHD-a u uključujući kod:

- promjena u funkciji bubrega (vidjeti *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega* u dijelu 4.2.)
- trudnoće (vidjeti dijelove 4.6. i 5.3.)
- istodobne primjene lijekova koji induciraju jetrene enzime (vidjeti dio 4.5.)

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Lijek sadrži boju sunset yellow aluminium lake (E110) i može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Indukcija enzima

Okskarbazepin i njegov farmakološki aktivan metabolit (monohidroksi derivat, MHD) slabi su *in vivo* i *in vitro* induktori enzima CYP3A4 i CYP3A5 citokroma P450, odgovornih za metabolizam vrlo velikog broja lijekova, poput imunosupresiva (npr. ciklosporin, takrolimus), oralnih kontraceptiva (vidjeti niže) i nekih drugih antiepileptika (npr. karbamazepina), zbog čega smanjuju koncentraciju tih lijekova u plazmi (sažetak interakcija s drugim antiepilepticima vidjeti u tablici niže).

Okskarbazepin i MHD su slabi induktori UDP-glukuronil-transferaze (učinci na specifične enzime te skupine nisu poznati) *in vitro*. Stoga okskarbazepin i MHD mogu imati slab indukcijski učinak *in vivo* na metabolizam lijekova koji se pretežno eliminiraju konjugacijom posredovanom UDP-glukuronil-transferazama. Na početku liječenja okskarbazepinom, ili pri promjeni njegove doze, mogu proći 2 do 3 tjedna prije nego što se postigne nova razina indukcije.

Prekida li se liječenje okskarbazepinom, može se pokazati potrebnim smanjiti dozu istodobno primjenjivanih lijekova, a o tome treba odlučiti na temelju kliničkog praćenja i/ili razina lijeka u plazmi. Indukcija će vjerojatno postupno slabiti tijekom 2 do 3 tjedna nakon obustave liječenja.

Hormonski kontraceptivi: Pokazalo se da okskarbazepin utječe na dvije komponente oralnih kontraceptiva, na etinilestradiol (EE) i na levonorgestrel (LNG). Srednje vrijednosti AUC za EE i LNG smanjio je, redom, za 48-52 % i 32-52 %. Stoga istodobno uzimanje okskarbazepina s hormonskim kontraceptivima može hormonske kontraceptive učiniti nedjelotvornima (vidjeti dio 4.4.). Treba koristiti drugu, pouzdanu metodu kontracepcije.

Inhibicija enzima

Okskarbazepin i MHD inhibiraju CYP2C19. Stoga pri istodobnoj primjeni okskarbazepina u velikim dozama i lijekova koji se pretežno metaboliziraju posredstvom CYP2C19 (npr. fenitoin) mogu nastupiti interakcije. Razine fenitoina u plazmi povisile su se do 40 % kada se okskarbazepin davao u

dozama većima od 1200 mg/dan (zbirne rezultate o ostalim antikonvulzivima vidjeti u tablici niže). U tom se slučaju može pokazati potrebnim smanjiti dozu istodobno primijenjenog fenitoina (vidjeti dio 4.2.).

Antiepileptici

U kliničkim su ispitivanjima istražene moguće interakcije okskarbazepina i ostalih antiepileptika. Učinci tih interakcija na AUC i C_{min} zbirno su prikazani u tablici niže.

Sažetak interakcija antiepileptika s okskarbazepinom

Istodobno primijenjeni antiepileptik	Utjecaj okskarbazepina na koncentraciju antiepileptika	Utjecaj antiepileptika na koncentraciju MHD-a
Karbamazepin	0-22 % smanjenje (30 % porasta karbamazepin epoksida)	40 % smanjenje
Klobazam	Nije ispitano	Nema utjecaja
Felbamat	Nije ispitano	Nema utjecaja
Lamotrigin	Nema utjecaja	Nema utjecaja
Fenobarbital	14-15 % povećanje	30-31 % smanjenje
Fenitoin	0-40 % povećanje	29-35 % smanjenje
Valproična kiselina	Nema utjecaja	0-18 % smanjenje

Pokazalo se da jaki induktori enzima citokroma P450 i/ili uridin-difosfat-glukuronil-tranferaze (UGT) (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin i fenobarbital) snižavaju razine MHD-a u plazmi/serumu (29-40 %) odraslih osoba; u djece u dobi od 4 do 12 godina klirens MHD-a porastao je oko 35 % u usporedbi s monoterapijom, kada su primala jedan od triju antiepileptika koji induciraju enzime. Uzimanje okskarbazepina istodobno s lamotriginom bilo je povezano s povećanim rizikom od nuspojava (mučnina, pospanost, omaglica i glavobolja). Ako se istodobno s okskarbazepinom primjenjuju jedan ili više antiepileptika, u svakog bolesnika je potrebno pažljivo razmotriti mogućnost prilagođavanja doze i/ili praćenja plazmatskih razina lijeka, posebno u pedijatrijskih bolesnika pri istodobnoj primjeni lamotrigina.

Nije primijećeno da bi okskarbazepin izazivao autoindukciju.

Interakcije s drugim lijekovima

Cimetidin, eritromicin, viloksazin, varfarin i dekstropropoksifen ne utječu na farmakokinetiku MHD-a.

Interakcija između okskarbazepina i inhibitora monoamino oksidaze (MAOI) teoretski je moguća, zbog strukturalne povezanosti okskarbazepina s tricikličkim antidepressivima.

Bolesnici liječeni tricikličkim antidepressivima bili su uključeni u klinička ispitivanja, no nisu uočene klinički mjerodavne interakcije.

Kombinacija litija i okskarbazepina može pojačati neurotoksičnost.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i mjere kontracepcije

Okskarbazepin bi mogao imati za posljedicu neuspjeh terapijskog učinka oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (EE) i levonorgestrel (LNG) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste vrlo učinkovitu kontracepciju (po mogućnosti nehormonsku, npr. unutarmaterične umetke) za vrijeme liječenja okskarbazepinom.

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

U liječenoj populaciji porast malformacija uočen je pri politerapiji, osobito pri politerapiji koja uključuje valproat.

Osim toga, učinkovito liječenje antiepilepticima ne smije se prekidati jer je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za plod.

Rizik vezan uz okskarbazepin

Postoji umjerena količina podataka dobivenih na trudnicama (300-1000 ishoda trudnoće). Međutim, podaci o kongenitalnim malformacijama povezanim s okskarbazepinom su ograničeni. Nema porasta ukupne stope malformacija s Oxaleptom u usporedbi sa stopom uočenom u općoj populaciji (2-3%). Ipak, umjereni teratogeni rizik ne može se u potpunosti isključiti s obzirom na tu količinu podataka. Rezultati ispitivanja vezanih uz rizik neurorazvojnih poremećaja u djece izložene okskarbazepinu tijekom trudnoće su oprečni te se rizik ne može isključiti.

Potrebno je imati u vidu sljedeće podatke:

- Ako žena koja se liječi okskarbazepinom zatrudni ili ako planira zatrudnjeti, potrebno je ponovno pažljivo procijeniti opravdanost primjene ovog lijeka. Treba davati najmanju učinkovitu dozu i dati prednost monoterapiji kad god je moguće, a barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće.
- Tijekom trudnoće se učinkovito antiepileptičko liječenje okskarbazepinom ne smije prekidati jer je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za plod.

Praćenje i prevencija

Antiepileptici mogu doprinijeti deficijenciji folne kiseline, što pak može biti čimbenik koji doprinosi pojavi abnormalnosti fetusa. Preporučuje se primjena folne kiseline prije i tijekom trudnoće. Budući da učinkovitost dodatnog uzimanja folne kiseline nije dokazana, mora se ponuditi specifična antenatalna dijagnostika, čak i ženama koje dodatno uzimaju folnu kiselinu.

Podaci od ograničenog broja žena ukazuju da se razine aktivnog metabolita okskarbazepina u plazmi, 10-monohidroksi derivata (MHD), mogu postupno smanjivati tijekom trudnoće. Preporučuje se pažljivo praćenje kliničkog odgovora u žena koje se liječe okskarbazepinom tijekom trudnoće kako bi se osiguralo održavanje odgovarajuće kontrole napadaja. Potrebno je razmotriti određivanje promjene koncentracije MHD-a u plazmi. Ako su se doze tijekom trudnoće povećale, potrebno je također razmotriti praćenje razine MHD-a u plazmi nakon poroda.

Novorođenčad

Prijavljeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi s jetrenim induktorima antiepileptika. Kao mjeru opreza, trudnici tijekom zadnjih nekoliko tjedana trudnoće i kasnije novorođenčetu treba preventivno davati vitamin K₁.

Dojenje

Okskarbazepin i njegov aktivni metabolit (MHD) se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Ograničeni podaci upućuju da je u dojene djece koncentracija MHD-a u plazmi 0,2-0,8 µg/ml, što odgovara do 5% koncentracije MHD-a u plazmi majke. Iako se izloženost čini niska, rizik za dojenče se ne može isključiti. Stoga, za odlučivanje o dojenju tijekom primjene lijeka Oxalept, treba razmotriti i korist dojenja i mogući rizik od nuspojava za dojenče. Ako se doji, dojenče treba pratiti zbog nuspojava kao što su omamljenost i sporo povećanje težine.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti u ljudi.

Kod štakora okskarbazepin nije utjecao na plodnost. U ženki štakora su pri dozama MHD-a koje su usporedive s onima u ljudi uočeni utjecaji na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Uzimanje okskarbazepina povezano je s nuspojavama poput omaglice, somnolencije, ataksije, diplopije, zamagljenog vida, smetnji vida, hiponatrijemije i smanjene razini svijesti (za cjelovit popis nuspojava vidjeti dio 4.8.) osobito na početku liječenja ili u vezi s prilagodbama doze (učestalije tijekom faze titracije prema gore). Stoga bolesnike treba obavijestiti da njihove tjelesne i/ili mentalne

sposobnosti potrebne za rad na strojevima i upravljanje vozilima mogu biti umanjene i da trebaju biti primjereno oprezni.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivanje nuspojave su pospanost, glavobolja, omaglica, diplopija, mučnina, povraćanje i umor, koje su se javile u više od 10 % bolesnika.

Profil nuspojava prema organskim sustavima zasniva se na podacima o nuspojavama u kliničkim ispitivanjima, za koje je ocijenjeno da su bile povezane s okskarbazepinom. U obzir su uzete i klinički značajne prijave nuspojava iz programa praćenja bolesnika, te prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava: vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$, $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$; nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najučestalije nuspojave navedene prve. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
<i>Manje često</i>	Leukopenija
<i>Vrlo rijetko</i>	Trombocitopenija
<i>Nepoznato</i>	Depresija koštane srži, aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, neutropenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
<i>Vrlo rijetko</i>	Preosjetljivost [#]
<i>Nepoznato</i>	Anafilaktičke reakcije
<i>Endokrini poremećaji</i>	
<i>Često</i>	Povećanje tjelesne mase
<i>Nepoznato</i>	Hipotireoidizam
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
<i>Često</i>	Hiponatrijemija [†]
<i>Nepoznato</i>	Sindrom nalik neodgovarajućem izlučivanju ADH-a sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, smanjenja osmolalnosti seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, stanja zbunjenosti ili drugim neurološkim znakovima i simptomima.
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
<i>Često</i>	Agitacija (npr. nervoza), labilnost, stanje smetenosti, depresija, apatija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
<i>Vrlo često</i>	Somnolencija, glavobolja, omaglica
<i>Često</i>	Ataksija, tremor, nistagmus, poremećaj pažnje, amnezija
<i>Nepoznato</i>	Poremećaji govora (uključujući disartriju), učestaliji tijekom titracije doze okskarbazepina prema gore
<i>Poremećaji oka</i>	
<i>Vrlo često</i>	Diplopija
<i>Često</i>	Zamućen vid, poremećaji vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
<i>Često</i>	Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	
<i>Vrlo rijetko</i>	Atrioventrikularni blok, aritmija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	

<i>Nepoznato</i>	Hipertenzija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
<i>Vrlo često</i>	Povraćanje, mučnina
<i>Često</i>	Proljevanje, bol u abdomenu, konstipacija
<i>Vrlo rijetko</i>	Pankreatitis i/ili porast vrijednosti lipaze i/ili amilaze
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
<i>Vrlo rijetko</i>	Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
<i>Često</i>	Osip, alopecija, akne
<i>Manje često</i>	Urtikarija
<i>Vrlo rijetko</i>	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, <i>erythema multiforme</i> (vidjeti dio 4.4.)
<i>Nepoznato</i>	Lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)**
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
<i>Vrlo rijetko</i>	Sistemski <i>lupus erythematosus</i>
<i>Nepoznato</i>	Zabilježeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kostiju u bolesnika na dugotrajnom liječenju okskarbazepinom. Nije poznat točan mehanizam utjecaja okskarbazepina na metabolizam kostiju.
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
<i>Vrlo često</i>	Umor
<i>Često</i>	Astenija
<i>Pretrage</i>	
<i>Manje često</i>	Povišena razina jetrenih enzima, povišena razina alkalne fosfataze u krvi
<i>Nepoznato</i>	Smanjenje T4 (s nejasnim kliničkim značenjem)
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
<i>Nepoznato</i>	Pad

Opis odabranih nuspojava

[#]Preosjetljivost (uključujući preosjetljivost više organa) koju karakteriziraju pojave poput osipa, vrućice. Mogu biti zahvaćeni i drugi organi ili sustavi poput krvi i limfnog sustava (npr. eozinofilija, trombocitopenija, leukopenija, limfadenopatija, splenomegalija), jetre (npr. hepatitis, abnormalni testovi jetrene funkcije), mišića i zglobova (npr. oticanje zglobova, mialgija, artralgiya), živčanog sustava (npr. hepatalna encefalopatija), bubrega (npr. zatajenje bubrega, intersticijski nefritis, proteinurija), pluća (npr. plućni edem, astma, bronhospazmi, intersticijska bolest pluća, dispneja), angioedem.

[†]Razine natrija u serumu niže od 125 mmol/l zabilježene su u do 2,7% bolesnika liječenih okskarbazepinom s učestalošću „često“ (vidjeti dio 4.4). U većini slučajeva hiponatrijemija je asimptomatska i ne zahtijeva prilagodbu terapije.

Vrlo rijetko hiponatrijemija je povezana sa znakovima i simptomima kao što su epileptički napadaji, encefalopatija, niža razina svijesti, konfuzija (također vidjeti i pod Poremećaji živčanog sustava za ostale nuspojave), poremećaji vida (npr. zamagljen vid), hipotiroidizam, povraćanje i mučnina. Niske razine natrija uglavnom su se javljale tijekom prva 3 mjeseca liječenja okskarbazepinom, iako ima bolesnika u kojih se serumski natrij <125 mmol/l prvi puta javio više od godinu dana nakon početka terapije (vidjeti dio 4.4).

****Nuspojave iz spontaniz izvješća i slučajeva iz literature (učestalost nepoznata):**

Nuspojave u nastavku proizlaze iz iskustva nakon stavljanja okskarbazepina u promet putem spontaniz izvješća o slučajevima i slučajeva iz literature. Budući da su te nuspojave prijavljene dobrovoljno iz populacije nepoznate veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost, koja se stoga karakterizira kao nepoznata.

Pedijatrijska populacija

Općenito, sigurnosni profil kod djece bio je sličan onome koji je zabilježen kod odrasle populacije (vidjeti dio 5.1.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi predoziranja. Najveća primijenjena doza iznosila je oko 48 000 mg.

Znakovi i simptomi

Stanje ravnoteže elektrolita i tekućine: hiponatrijemija

Poremećaji oka: diplopija, mioza, zamagljen vid

Poremećaji probavnog sustava: mučnina, povraćanje,

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: umor

Pretrage: respiratorna depresija, produljenje QTc intervala

Poremećaji živčanog sustava: pospanost i somnolencija, omaglica, ataksija i nistagmus, tremor, poremećaji koordinacije (abnormalna koordinacija), konvulzije, glavobolja, koma, gubitak svijesti, diskinezija, hiperkinezija

Psihijatrijski poremećaji: agresija, agitacija, konfuzno stanje

Krvožilni poremećaji: hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: dispneja

Postupanje

Nema specifičnog antidota. Treba primijeniti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

Potrebno je razmotriti mogućnost uklanjanja lijeka ispiranjem želuca i/ili inaktivacijom, primjenom aktivnog ugljena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiepileptici; Derivati karboksamida, ATK oznaka: N03AF02

Farmakodinamički učinci

Farmakološka aktivnost okskarbazepina odvija se prvenstveno putem njegova metabolita (MHD) (vidjeti dio 5.2.). Smatra se da se mehanizam djelovanja okskarbazepina i MHD-a uglavnom zasniva na blokadi voltažnih natrijevih kanala, čime se stabiliziraju hiperekscitirane membrane neurona, inhibira opetovano „okidanje“ neurona i smanjuje širenje sinaptičkih impulsa. Uz to, antikonvulzivnim učincima mogu doprinosti i povećana protočnost kalija i modulacija aktiviranih kalcijevih kanala aktiviranih visokom voltažom. Nisu uočene značajnije interakcije s neurotransmiterima u mozgu i modulatorima receptorskih mjesta.

Okskarbazepin i njegov djelatni metabolit (MHD) snažni su i učinkoviti antikonvulzivi u životinja. Zaštitili su gladavce od generaliziranih toničko-kloničkih, a u manjoj mjeri i kloničkih napadaja, i

ukinuli ili smanjili učestalost kroničnih, recidivirajućih parcijalnih napadaja u *Rhesus* majmuna s aluminijskim implantatima. Nije uočena pojava tolerancije (tj. slabljenje antikonvulzivne aktivnosti) na toničko-kloničke napadaje u miševa i štakora koji su primali okskarbazepin ili MHD svakodnevno tijekom 5 dana, odnosno 4 tjedna.

U Indiji je provedeno prospektivno, otvoreno, multicentrično, nekomparativno, opservacijsko ispitivanje nakon stavljanja lijeka u promet u trajanju od 24 tjedna. Od 816 bolesnika obuhvaćenih studijom, 256 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 mjeseca do 19 godina) s generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (bilo sekundarni ili primarni) liječeni su okskarbazepinom u monoterapiji. Svi bolesnici stariji od 6 godina dobivali su početnu dozu od 8-10 mg/kg/dan u dvije odvojene doze. Kod 27 ispitanika u dobi od 1 mjeseca do 6 godina, raspon početne doze iznosio je 4,62-27,27 mg/kg/dan, dok je raspon doze održavanja iznosio 4,29-30,00 mg/kg/dan. Primarna mjera ishoda bila je smanjenje učestalosti napadaja u 24. tjednu u odnosu na početak ispitivanja. U dobnoj skupini od 1 mjeseca do 6 godina (n=27) broj napadaja promijenjen je s 1 [raspon] [1-12] na 0 [0-2], u dobnoj skupini od 7 do 12 godina (n=77) učestalost je promijenjena s 1 [1-22] na 0 [0-1], a u dobnoj skupini od 13 do 19 godina (n=152), učestalost je promijenjena s 1 [1-32] na 0 [0-3]. Nisu utvrđena posebna sigurnosna pitanja. Na osnovu podataka iz studije koji se odnose na djecu mlađu od 6 godina nemoguće je utvrditi odnos koristi i rizika uzimanja lijeka. (vidjeti dio 4.2). Na temelju podataka iz randomiziranih kontroliranih studija, ne preporučuje se primjena okskarbazepina u djece mlađe od 6 godina jer sigurnost i djelotvornost nisu odgovarajuće dokazani (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Na pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 1 mjeseca do <17 godina starosti (n = 31 bolesnik u dobi od 6 do <17 godina; n = 189 bolesnika u dobi do <6 godina) provedena su dva randomizirana, dozom kontrolirana ispitivanja djelotvornosti, maskirana za ocjenitelje (engl. *rater-blinded*) (Ispitivanje 2339 i Ispitivanje 2340). Pored toga, provedeno je niz ispitivanja otvorenog tipa koja su uključivala djecu. Općenito, sigurnosni profil okskarbazepina u mlađe djece (u dobi do 6 godina starosti) bio je sličan onome u starije djece (u dobi od 6 ili više godina). Međutim, u nekim je ispitivanjima u mlađe djece (u dobi do 4 godine) i starije djece (u dobi od 4 ili više godina) uočena ≥ 5 puta veća razlika u omjeru bolesnika s konvulzijama (7,9 % odnosno 1,0 %) i s epileptičnim statusom (5 % odnosno 1 %).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Okskarbazepin se nakon peroralne primjene potpuno apsorbira i opsežno metabolizira u svoj farmakološki aktivan metabolit (MHD).

Nakon jednokratne doze od 600 mg okskarbazepina primijenjene u zdravih muških dobrovoljaca natašte, srednja vrijednost C_{max} MHD-a iznosila je 34 $\mu\text{mol/l}$, a odgovarajući medijan t_{max} iznosio je 4,5 sati.

Ispitivanje ravnoteže mase u čovjeka pokazalo je da je samo 2% od ukupne radioaktivnosti u plazmi pripadalo nepromijenjenom okskarbazepinu, a oko 70% MHD-u, dok se ostatak mogao pripisati malo količini sekundarnih metabolita koji su se brzo uklanjali.

Hrana ne utječe na brzinu niti na stupanj apsorpcije okskarbazepina, te se Oxalept stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Prividni volumen distribucije MHD-a je 49 litara.

Oko 40% MHD-a veže se na serumske proteine, pretežno na albumin. Vežanje ne ovisi o koncentracijama u serumu, postignutima unutar terapijski značajnog raspona. Okskarbazepin i MHD se ne vežu na alfa-1 kiseli glikoprotein.

Okskarbazepin i MHD prolaze kroz posteljicu. U jednom zabilježenom slučaju plazmatske koncentracije MHD-a u novorođenčeta i majke bile su slične.

Biotransformacija

Okskarbazepin se brzo reducira citosolskim enzimima jetre u MHD, koji je prvenstveno odgovoran za farmakološki učinak okskarbazepina. MHD se dalje metabolizira konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Male količine (4% doze) se oksidiraju u farmakološki nedjelatni metabolit (10,11-dihidroksi derivat, DHD).

Eliminacija

Okskarbazepin se iz tijela eliminira uglavnom u obliku metabolita, koji se pretežno izlučuju putem bubrega. Više od 95% primijenjene doze izluči se u urin, od toga manje od 1% u obliku nepromijenjenog okskarbazepina. U feces se izluči manje od 4% primijenjene doze. Oko 80% doze izluči se u urin u obliku glukuronida MHD-a (49 %) ili u obliku nepromijenjenog MHD-a (27%), dok nedjelatni DHD čini oko 3% a konjugirani okskarbazepin oko 13% primijenjene doze.

Okskarbazepin se brzo uklanja iz plazme te prividno poluvrijeme eliminacije iznosi 1,3 do 2,3 sata. Nasuprot tome, prividno poluvrijeme eliminacije MHD-a u plazmi je $9,3 \pm 1,8$ sati.

Proporcionalnost doze

Ravnotežne koncentracije MHD-a u plazmi postižu se za 2-3 dana ako se bolesnicima okskarbazepin daje dvaput na dan. U stanju ravnoteže farmakokinetika MHD-a je linearna, i proporcionalna dozi u rasponu doza od 300 do 2400 mg/dan.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Farmakokinetika i metabolizam okskarbazepina i MHD-a evaluirane su u zdravih dragovoljaca i ispitanika s oslabljenom funkcijom jetre pri jednokratnoj peroralnoj dozi od 900 mg. Blago do umjereno oslabljena funkcija jetre nije utjecala na farmakokinetiku okskarbazepina ni MHD-a. Okskarbazepin nije ispitan u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Postoji linearna korelacija između klirensa kreatinina i bubrežnog klirensa MHD-a. Kada se okskarbazepin daje u jednokratnoj dozi od 300 mg bolesnicima s oslabljenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina <30 ml/min), poluvrijeme eliminacije MHD-a produži se za 60-90 % (16 do 19 sati), a AUC je dvostruko veća u usporedbi s odraslim osobama čija je funkcija bubrega uredna (10 sati).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika okskarbazepina evaluirana je u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali doze od 10 do 60 mg/kg/dan. Klirens MHD-a, korigiran prema dobi, smanjivao se s porastom dobi i tjelesne težine, dostižući vrijednosti u odraslih osoba. Srednji klirens korigiran prema težini u djece u dobi 4-12 godina otprilike je 40 % veći od onog u odraslih osoba. Stoga se očekuje da izloženost MHD-u u te djece iznosi oko 2/3 izloženosti u odraslih, ako se liječe sličnim dozama, prilagođenima tjelesnoj težini. S porastom tjelesne mase, očekuje se da težini prilagođeni klirens MHD-a u djece u dobi od 13 godina i starije dosegne vrijednosti kakve su u odraslih.

Trudnoća

Podaci od ograničenog broja žena ukazuju da se razine MHD-a u plazmi mogu postupno smanjivati tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Starije osobe

Nakon primjene jednokratne (300 mg) i višekratnih doza (600 mg) okskarbazepina starijim dragovoljcima (60-82 godine), maksimalne koncentracije u plazmi i AUC MHD-a bile su 30-60 %

više nego u mlađih dragovoljaca (18-32 godine). Usporedba klirensa kreatinina između mlađih i starijih dragovoljaca upućuje na to da su te razlike posljedica s dobi povezanog, smanjenog klirensa kreatinina. Posebne preporuke o doziranju nisu potrebne jer se terapijske doze prilagođavaju svakom bolesniku.

Spol

U djece, u odraslih ili u starijih osoba nisu uočene razlike u farmakokinetici ovisne o spolu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci okskarbazepina i njegovog farmakološki aktivnog metabolita ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i genotoksičnosti

Bilo je znakova nefrotoksičnosti pri primjeni ponovljenih doza u štakora, no ne i u pasa i miševa.

Imunotoksičnost

Imunostimulacijski testovi u miševa pokazali su da MHD (a u manjoj mjeri i okskarbazepin) može inducirati odgođenu preosjetljivost.

Mutagenost

Okskarbazepin je povećao učestalost mutacije u jednom Ames testu *in vitro* u odsutnosti metaboličke aktivacije u jednom od bakterijskih sojeva. Okskarbazepin i MHD proizveli su povećanja u kromosomskim aberacijama i/ili poliploidiji u testu na jajniku kineskog hrčka *in vitro* u odsutnosti metaboličke aktivacije. MHD je bio negativan u Ames testu te nije pronađena nikakva mutagena ili klastogena aktivnost uz okskarbazepin ili uz MHD u stanicama V79 kineskog hrčka *in vitro*. Okskarbazepin i MHD su bili negativni na klastogene ili aneugene učinke (stvaranje mikrojezgre) u *in vivo* testu na koštanoj srži štakora.

Reproduktivna toksičnost

Kod štakora obaju spolova okskarbazepin ili MHD u oralnim dozama do 150mg/kg/dan, na kojoj ne postoji sigurnosna granica, nisu utjecali na plodnost. U ženki su pri dozama MHD-a koje su usporedive s onima u ljudi uočeni poremećaji spolnog ciklusa i smanjeni brojevi žutih tijela, implantacija i živih embrija (vidjeti dio 4.6.).

Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti u glodavaca i zečeva su pokazala učinke poput povećanja mortaliteta embrija-fetusa i/ili nešto usporeni prenatalni i/ili postnatalni rast potomaka kod toksičnih doza za majku. Postoji porast malformacija fetusa štakora u jednoj od osam embrio-fetotoksičnih studija koje su provedene s okskarbazepinom ili MHD-om, kod doza koje su također bile toksične za majku (vidjeti dio 4.6.).

Kancerogeni potencijal

U studijama ispitivanja kancerogenog potencijala inducirani su tumori jetre (štakori i miševi), tumori testisa i tumori granularnih stanica ženskog genitalnog trakta (štakori) kod tretiranih životinja. Pojava tumora jetre je najvjerojatnije bila posljedica indukcije jetrenih mikrosomalnih enzima; induktivni učinak, iako ne može biti isključen, je slab ili odsutan u bolesnika liječenih okskarbazepinom. Tumori testisa su vjerojatno bili izazvani povišenim koncentracijama luteinizirajućeg hormona. Zbog nepostojanja takvog povećanja u ljudi, ti tumori se ne smatraju klinički značajnima. U ispitivanju kancerogenosti s MHD-om u štakora zabilježeno je povećanje incidencije tumora granularnih stanica ženskog genitalnog trakta (cerviks i vagina) ovisno o dozi. Ti su se učinci pojavili kod razine izloženosti koja se može usporediti s očekivanom kliničkom izloženošću. Mehanizam razvoja tih tumora nije potpuno razjašnjen, ali mogao bi biti povezan s povišenim razinama estradiola koje su specifične za štakore. Klinička značajnost tih tumora nije jasna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
krospovidon
povidon
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrst A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat.

Ovojnica:

hipromeloza
makrogol 6000
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
Sunset yellow (E110).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25° C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Oxalept 300 mg filmom obložene tablete: 50 filmom obloženih tableta u prozirnog (PVC/PVDC//Al) blisteru.

Oxalept 600 mg filmom obložene tablete: 50 filmom obloženih tableta u prozirnog (PVC/PVDC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Oxalept 300 mg filmom obložene tablete: HR-H-295481720

Oxalept 600 mg filmom obložene tablete: HR-H-347182752

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. listopada 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. studenog 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. studenog 2022.