

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕВАЛЕПТИН 150 mg филмирани таблетки
ТЕВАЛЕПТИН 300 mg филмирани таблетки
ТЕВАЛЕПТИН 600 mg филмирани таблетки

TEVALEPTIN 150 mg film-coated tablets
TEVALEPTIN 300 mg film-coated tablets
TEVALEPTIN 600 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150, 300, 600 mg окскарбазепин.

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 8,32 mg, 16,63 mg, 33,25 mg лактоза и 0,02, 0,04 или 0,08 mg сънсет жълто алуминиев лак (E110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ТЕВАЛЕПТИН 150 mg филмирани таблетки:

Жълти до тъмно жълти филмирани таблетки с капсуловидна форма. Едната страна на таблетката е разделена наполовина и гравирани с "9" от едната страна на делителната черта и "3" от другата. Другата страна на таблетката е разделена наполовина и гравирани със "72" от едната страна на делителната черта и "81" от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

ТЕВАЛЕПТИН 300 mg филмирани таблетки:

Жълти до тъмно жълти филмирани таблетки с капсуловидна форма. Едната страна на таблетката е разделена наполовина и гравирани с "9" от едната страна на делителната черта и "3" от другата. Другата страна на таблетката е разделена наполовина и гравирани със "72" от едната страна на делителната черта и "82" от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

ТЕВАЛЕПТИН 600 mg филмирани таблетки:

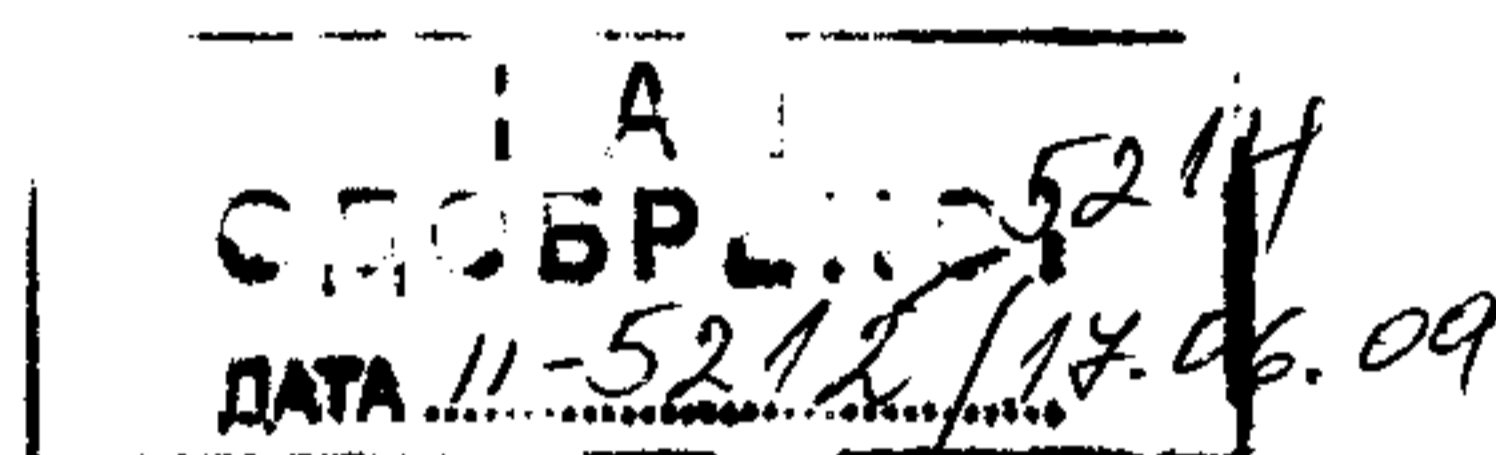
Жълти до тъмно жълти филмирани таблетки с капсуловидна форма. Едната страна на таблетката е разделена наполовина и гравирани с "9" от едната страна на делителната черта и "3" от другата. Другата страна на таблетката е разделена наполовина и гравирани със "72" от едната страна на делителната черта и "83" от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТЕВАЛЕПТИН е показан за лечение на парциални припадъци с или генерализирани тонично-клонични гърчове.



Той е показан за употреба като монотерапия или като допълнителна терапия при възрастни и деца на и над 6-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При монотерапия или като допълнителна терапия, лечението с окскарбазепин се започва с клинично ефективна доза дадена в две отделни дози. Дозата може да се повишава в зависимост от клиничния отговор на пациента.

Когато окскарбазепин замества друг антиепилептичен лекарствен продукт, дозата на придружаващото антиепилептично лекарство(а) трябва да се намалява постепенно при започване на терапията с окскарбазепин.

Тъй като когато окскарбазепин се използва като допълнителна терапия тоталното натоварване с антиепилептичен лекарствен продукт на пациента се повишава, може да е необходимо дозата на придружаващия антиепилептичен продукт(и) да се редуцира и/или дозата на окскарбазепин да се повишава бавно (вж. точка 4.5).

Окскарбазепин може да се приема с или без храна.

При отсъствие на нарушения на бъбречната функция (вж. точка 5.2), за всички пациенти са валидни следните препоръки за дозиране. За оптимизиране на терапията с окскарбазепин не е необходимо мониториране на плазменото ниво на активното вещество. Таблетките са разделени с делителна черта и могат да бъдат разделени на две равни половини, за да се улесни поглъщането им от пациентите. За деца, които не могат да поглъщат таблетките или когато необходимата доза не може да бъде приложена като се използват таблетки, се предлагат други концентрации и лекарствени форми.

Възрастни

Монотерапия

Окскарбазепин трябва да се започне с доза от 600 mg дневно (8-10 mg/kg/дневно) дадени в 2 отделни дози. Ако е клинично необходимо за постигане на желания клиничен отговор, дозата може да се повишава максимум със 600 mg дневно през приблизително седмични интервали от началната доза. Терапевтичните ефекти се наблюдават в дози между 600 mg дневно и 2 400 mg дневно.

Контролираните клинични изпитвания при пациенти, които не се лекуват с антиепилептични лекарствени продукти са показали че 1 200 mg дневно е ефективна доза; все пак е било установено, че доза от 2 400 mg дневно е ефективна при рефрактерни пациенти, преминаващи от друг антиепилептичен лекарствен продукт на монотерапия с окскарбазепин. Повишаването на дозата до 2 400 mg е било постигнато в контролирани болнични условия за 48 часа.

Допълнителна терапия

Окскарбазепин трябва да се започне с доза от 600 mg дневно (8-10 mg/kg/дневно) давана в 2 отделни дози. Ако е клинично необходимо за постигане на желания клиничен отговор, дозата може да се повишава максимум със 600 mg дневно през приблизително седмични интервали от началната доза. Терапевтичните отговори се наблюдават в дози между 600 mg дневно и 2 400 mg дневно.

В контролирани клинични изпитвания за допълнителна терапия, е било установено, че дневни дози от 600 до 2 400 mg са ефективни макар, че повечето пациенти не са понесли дневната доза от 2 400 mg без редуциране на придружаващия антиепилептичен лекарствен продукт, идващо поради свързани с ЦНС нежелани реакции. Дневни дози над 2 400 mg не са били проучвани системно в клинични изпитвания.



Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст и компрометирана бъбречна функция (вж. "Пациенти с бъбречно увреждане") се препоръчва адаптиране на дозата. При пациенти с риск от хипонатриемия, вижте точка 4.4.

Деца

При монотерапия и като допълнителна терапия, окскарбазепин трябва да се започва в доза от 8-10 mg/kg/дневно, даван в две отделни дози. Когато се прилага като допълнителна терапия, терапевтичните ефекти са били наблюдавани със средна поддържаща доза от приблизително 30 mg/kg/дневно. Ако е клинично необходимо за постигане на желания клиничен отговор (вж. точка 5.2), дозата може да се повишава максимум с 10 mg/kg/дневно през приблизително седмични интервали от началната доза до максимална доза от 46 mg/kg/дневно. Безопасността и ефикасността са били оценени в контролирани клинични изпитвания включващи приблизително 230 деца на възраст под 6 години (до 1 месец). Окскарбазепин не се препоръчва при деца под 6 годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността на продукта не са били адекватно установени.

Всички дадени по-горе препоръки за дозиране (при възрастни, пациенти в старческа възраст и деца) се основават на дози проучвани в клинични изпитвания в съответната възрастова група. Все пак, когато е подходящо трябва да се обмислят по-ниски начални дози.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко и умерено увредена чернодробна функция не се налага адаптиране на дозата.

При пациенти с тежко увредена чернодробна функция окскарбазепин не е бил проучван, затова когато се дозира за пациенти с тежко увреждане е необходима предпазливост (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) терапията с окскарбазепин трябва да се започне с половината от обичайната доза (300 mg/дневно) и да се повишава на интервали не по-кратки от една седмица до постигане на желания клиничен отговор (вж. точка 5.2).

Повишаването на дозата при пациенти с бъбречно увреждане може да изисква по-внимателно наблюдение.

4.3 Противопоказания

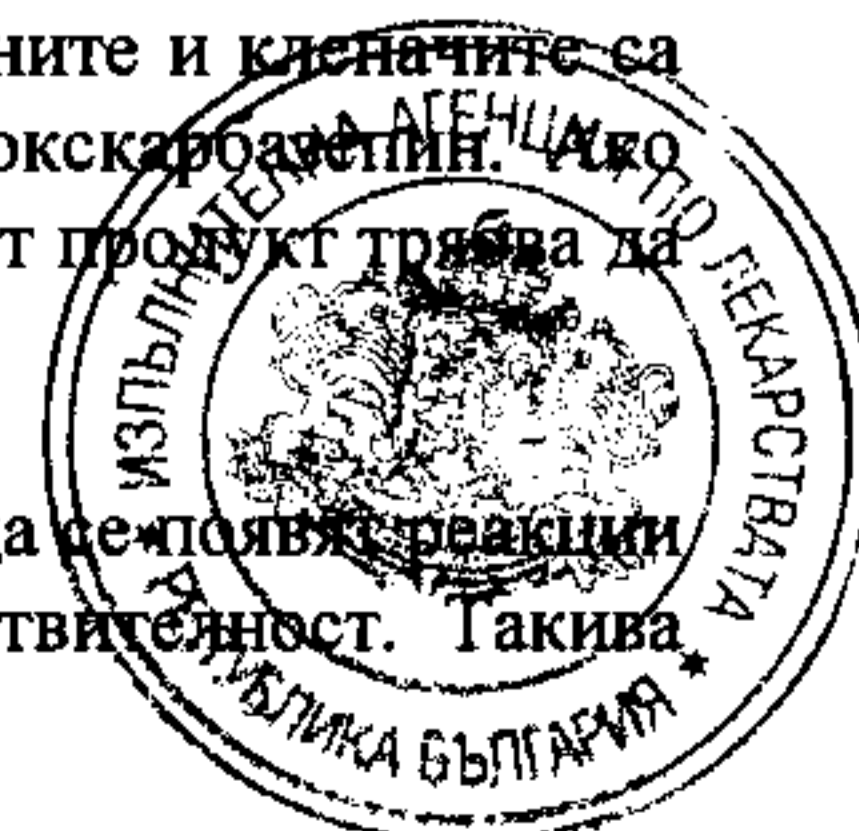
Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

В постмаркетинговия период са били получени съобщения за реакции на свръхчувствителност от клас I (незабавни) включващи обрив, пруритус, уртикария, ангиоедем и анафилаксия. Случаите на анафилаксия и ангиоедем ангажиращи ларинкса, глотиса, устните и клепачите са били съобщавани при пациенти получили първа или последващи дози окскарбазепин. Ако пациентът развие тези реакции след терапия с окскарбазепин, лекарственият продукт трябва да се спре и да започне алтернативно лечение.

При пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към карбамазепин може да се появят реакции на свръхчувствителност включващи мултиорганни реакции на свръхчувствителност. Такива



реакции могат да засегнат кожата, черния дроб, кръвта и лимфната система или други органи, както самостоятелно, така и едновременно в контекста на системна реакция (вж. точка 4.8). Като цяло, ако се появят признаци и симптоми подсказващи реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8), окскарбазепин трябва да бъде незабавно изтеглен от употреба.

Кожни ефекти

Много рядко, във връзка с употребата на окскарбазепин са били докладвани тежки кожни реакции включващи синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и еритема мултиформе. Пациенти с тежки кожни реакции може да се нуждаят от болнично лечение, тъй като тези състояния могат да са живото-застрашаващи, а в много редки случаи и фатални. Свързаните с окскарбазепин случаи са се появявали при деца и възрастни. Средното време до появата им е било 19 дни. Били са докладвани няколко изолирани случая на рецидив на тежка кожна реакция, когато терапията с окскарбазепин е била подновена. Пациенти, които развиват кожна реакция с него, трябва да бъдат внимателно прегледани и освен ако обривът категорично не е свързан с лекарството, окскарбазепин трябва да бъде незабавно спрял. При спиране на лечението, трябва да се обмисли заместване на окскарбазепин с друга антиепилептична терапия, за да се избегнат гърчове вследствие на отнемане. Окскарбазепин не трябва да се започва отново при пациенти, които са прекъснали лечението, поради реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

Хипонатриемия

Сред около 2,7% от пациентите лекувани с окскарбазепин, са били наблюдавани серумни нива на натрий под 125 mmol/l, обикновено асимптомни и неизискващи адаптиране на терапията. Опитът от клиничните изпитвания показва, че серумните нива на натрия се възстановяват до нормалното при намаляване на дозата на окскарбазепин, спирането му, или ако пациентът е бил лекуван консервативно (напр. ограничен прием на течности). При пациенти с предшестващи бъбречни състояния свързани с ниско ниво на натрий или при пациенти, лекувани едновременно и с понижаващи натрия лекарствени продукти (напр. диуретици, дезмопресин), както и НСПВС (напр. индометацин), серумните нива на натрия трябва да бъдат контролирани преди започване на терапията. След това серумните нива на натрий трябва да бъдат измерени след приблизително две седмици и впоследствие ежесечно през първите три месеца от лечението или съобразно клиничната необходимост. Възможно е тези рискови фактори да са приложими само за пациенти в старческа възраст. За пациенти на терапия с окскарбазепин, които започват прилагането на лекарствени продукти понижаващия натрия, трябва да се прилага същия подход за контрол на натрий. Като цяло, ако по време на лечението с окскарбазепин се появят клинични симптоми показващи хипонатриемия (вж. точка 4.8), може да се обмисли измерване на серумния натрий. При други пациенти, серумният натрий може да е бил измерен като част от тяхното рутинно лабораторно изследване.

Всички пациенти със сърдечна недостатъчност и вторична сърдечна декомпенсация, подлежат на редовно измерване на телесното тегло за определяне на задръжката на течности. В случай на задържане на течности и влошаване на сърдечното състояние, трябва да се изследва нивото на серумния натрий. Ако се констатира хипонатриемия, ограничаването на приема на вода е важно средство за противодействие. Тъй като окскарбазепин в много редки случаи води до увреждане на сърдечната проводимост, пациентите с предшестващи проводни нарушения (напр. атриовентрикуларен блок, аритмия) трябва да бъдат внимателно проследявани.

Чернодробна функция

Били са докладвани много редки случаи на хепатит, които най-често са се възстановили благоприятно. Когато се подозира чернодробно събитие, трябва да се оцени чернодробната функция и да се обмисли спиране на лечението с окскарбазепин.

Хематологични ефекти

В постмаркетинговия период, при пациенти лекувани с окскарбазепин са били получени много редки съобщения за агранулоцитоза, апластична анемия и панцитопения (вж. точка 4.8).



Спирането на лекарствения продукт трябва да се има предвид, ако се появят каквито и да са данни за потискане на костния мозък.

Хормонални контрацептиви

Жените, които са във възраст подходяща за раждане на деца, трябва да бъдат предупредени, че едновременната употреба на окскарбазепин и хормонални контрацептиви може да направи този тип контрацепция неефективна (вж. точка 4.5). При употреба на окскарбазепин се препоръчва използването на допълнителни не-хормонални средства за предпазване от бременност.

Алкохол

Поради възможните адитивни седативни ефекти, при комбиниран прием на алкохол и окскарбазепин е необходима предпазливост.

Отнемане

Окскарбазепин трябва да се спира постепенно, за да се намали вероятността за зачестяване на гърчовете.

Суицидни идеации

При пациенти лекувани с антиепилептични продукти, за много индикации са били докладвани суицидни идеации и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания на анти-епилептични лекарства е показал леко повишен риск от суицидни идеации и поведение. Механизмът на възникване на този риск е неизвестен, а наличните данни не изключва възможността за повишаване на риска с окскарбазепин. Затова пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на суицидни идеации и поведение и да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат съветвани да потърсят консултация с лекар, ако се появят признаци за суицидна идеация или поведение.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

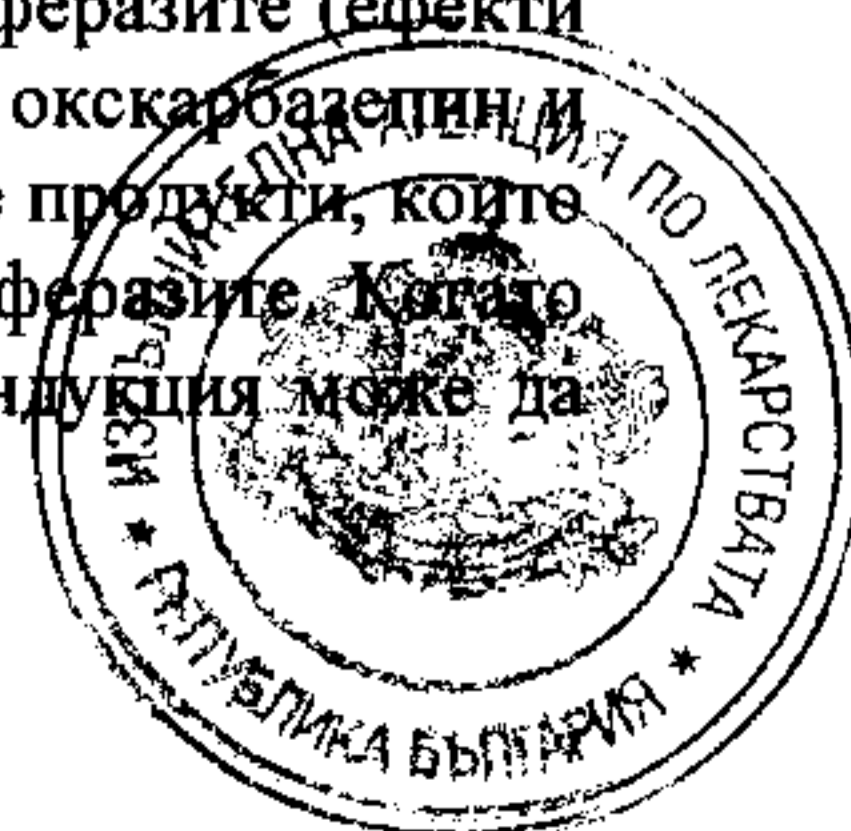
Този лекарствен продукт съдържа сънсет жълто алуминиев лак (E110) и може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ензимна индукция

Окскарбазепин и неговия фармакологично активен метаболит (монохидрокси дериват, MHD) са слаби индуктори *in vitro* и *in vivo* на цитохром P450 ензимите CYP3A4 и CYP3A5, отговорни за метаболизма на много голям брой вещества, например имunosупресори (като циклоспорин, такролимус), перорални контрацептиви (вижте по-долу) и някои други антиепилептични лекарства (напр. карбамазепин), което води до намаляване на плазмената концентрация на тези лекарствени продукти (вижте таблицата по-долу обобщаваща резултатите с други антиепилептични лекарствени продукти).

In vitro окскарбазепин и MHD са слаби индуктори на UDP-глюкуронил трансферазите (ефекти върху специфичните ензими в това семейство са неизвестни). Затова *in vitro* окскарбазепин и MHD може да имат лек индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствените продукти, които се елиминират главно по пътя на конюгирането чрез UDP-глюкуронил трансферазите. Когато се започва лечение или се променя дозата, до достигане на ново ниво на индукция може да минат 2 до 3 седмици.



В случай че терапията с окскарбазепин бъде прекратена, може да е необходимо намаляване на дозата на съпътстващата терапия и това трябва да се прецени въз основа на клинично и/или на плазмени нива мониториране. Вероятно е индукцията да намалява постепенно за 2 до 3 седмици след прекратяването.

Хормонални контрацептиви: било е установено, че окскарбазепин влияе върху двете съставки етинилестрадиол (ЕО) и левоноргестрел (ЛНГ) на перорален контрацептив. Средната стойност на AUC за ЕО и ЛНГ са били намалени съответно с 48-52% и 32-52%. Затова едновременната употреба на окскарбазепин и хормонални контрацептиви може да доведе до липса на ефикасност на тези контрацептиви (вж. точка 4.4). Трябва да се използва друг сигурен метод за контрацепция.

Ензимно инхибиране

Окскарбазепин и МНД инхибират CYP2C19. Затова при едновременното приложение на високи дози окскарбазепин и лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP2C19 (напр. фенитоин) може да възникнат взаимодействия. Плазмените нива на фенитоин се повишава с до 40% когато окскарбазепин се прилага в дози над 1 200 mg/ дневно (вж таблицата по-долу с обобщените резултати с други антиконвулсивни продукти). В този случай може да се наложи намаляване на дозата на едновременно прилагания фенитоин (вж. точка 4.2).

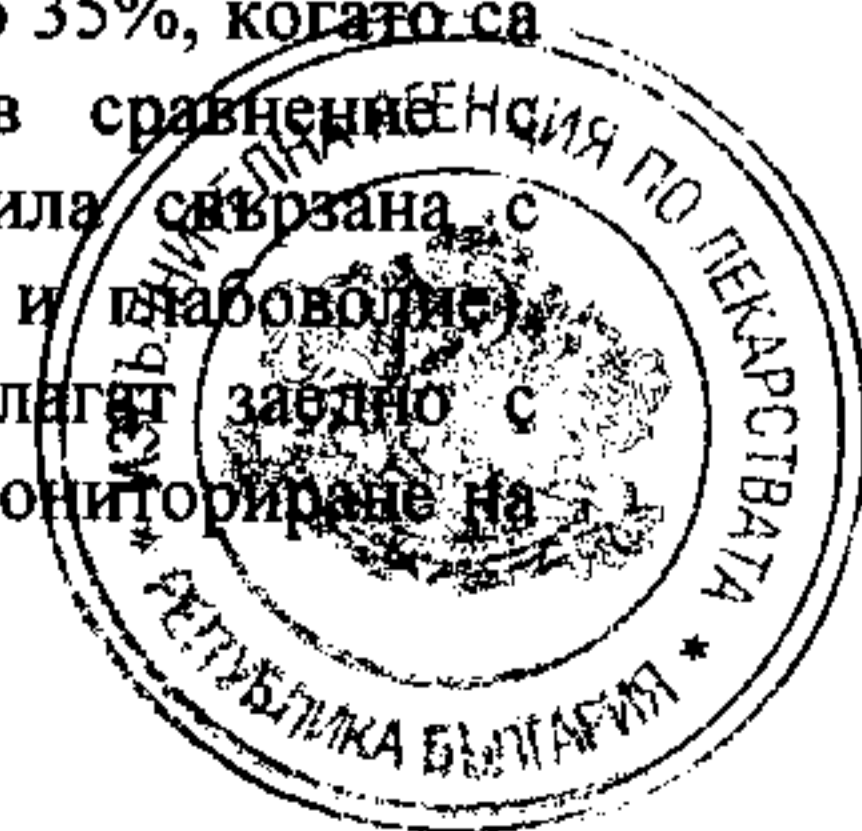
Антиепилептични лекарствени продукти

Потенциалните взаимодействия между окскарбазепин и други антиепилептични лекарствени продукти са били оценени в клинични изпитвания. Ефектите на тези взаимодействия върху средните стойности на AUC и C_{max} са обобщени в следващата таблица.

<i>Обобщение на взаимодействията на окскарбазепин с други антиепилептични лекарствени продукти</i>			
Едновременно прилаган антиепилептичен продукт	прилаган лекарствен продукт	Влияние на окскарбазепин върху концентрацията на антиепилептичен лекарствен продукт	Влияние на антиепилептичния лекарствен продукт върху концентрацията на МНД
Карбамазепин		0-22% понижение (30% повишение на карбамазепин-епоксид)	намалява с 40%
Клобазин		Не е проучвано	Няма влияние
Фелбамат		Не е проучвано	Няма влияние
Ламотригин		Леко понижение*	Няма влияние
фенобарбитал		14-15% повишение	30-31% понижение
Фенитоин		0-40% повишение	29-35% понижение
Валпроева киселина		Няма влияние	0-18% понижение

*предварителните резултати показват, че окскарбазепин може да доведе до по-ниски концентрации на ламотригин, вероятно от значение при деца, но потенциала за взаимодействие на окскарбазепин изглежда по-нисък от наблюденията при едновременно прилагани ензимни индуктори (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин).

Мощни индуктори на ензимите на цитохром Р450 (като карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) са показали, че намаляват плазмените нива на МНД (29-40%) при възрастни; при деца от 4 до 12 години клирънсът на МНД е бил повишен с приблизително 35%, когато са давани едно до три ензимно-индуциращи антиепилептични лекарства в сравнение с монотерапия. Комбинираната терапия с окскарбазепин и ламотригин е била свързана с повишен риск от нежелани реакции (гадене, сомнолентност, световъртеж и слабост). Когато един или няколко антиепилептични лекарствени продукта се прилагат заедно с окскарбазепин, трябва да се обмисли внимателно адаптиране на дозата и/или мониториране на



плазмените нива при всеки отделен пациент, и главно при деца лекувани комбинирано с ламотригин.

С окскарбазепин не е била наблюдавана авто-индукция.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Циметидин, еритромицин, виллоксазин, варфарин и декстропропосифен нямат ефект върху фармакокинетиката на МНД.

Взаимодействията между окскарбазепин и МАО-инхибитори е теоретично възможно като се има предвид структурното сходство на окскарбазепин с трицикличните антидепресанти.

Пациентите на лечение с трициклични антидепресанти са били включвани в клинични изпитвания и не са били наблюдавани взаимодействия от клинично значение.

Комбинацията на литий и окскарбазепин може да усилви невротоксичните ефекти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Общи рискове свързани с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти:

Било е установено, че при раждане честотата на малформациите при жени с епилепсия е била два до три пъти по-висока от средната честота от около 3% при общата популация. Сред хората, които са получавали лечение, честота на малформациите е била по-висока при тези, които са били на множествена терапия; все пак степента до която терапията и/или заболяването са отговорни за това не е била установена.

От друга страна ефективната антиепилептична терапия не трябва да бъде преустановявана, тъй като влошаване на състоянието е опасно за майката и плода.

Риск свързан с окскарбазепин:

Клиничните данни за експозиция по време на бременност все още са недостатъчни за оценка на тератогенния потенциал на окскарбазепин. При проучванията при животни в дози токсични за майката, са били наблюдавани повишена ембрио-фетална смъртност, забавен растеж и малформации (вж. точка 5.3).

Имайте предвид следните данни:

Ако жени приемащи окскарбазепин забременеят или планират бременност, употребата на този продукт трябва да бъде още веднъж внимателно преценена. Да се прилага минималната ефективна доза и когато това е възможно да се предпочита монотерапия, особено през първите три месеца от бременността.

На пациентките трябва да бъде дадена информация относно повишения риск от малформации и да им се даде възможност за антенатален скрининг.

Ефективната антиепилептична терапия с окскарбазепин не трябва да се прекъсва по време на бременността, тъй като влошаването на заболяването е изключително опасно за майката и плода.

Мониторинг и профилактика:

Антиепилептичните лекарствени продукти могат да предизвикат дефицит на фолиева киселина, което е възможна причина за фетална аномалия. Преди и по време на бременността се препоръчва добавянето на фолиева киселина. Тъй като ефикасността на това допълнение не е била установена, на жени допълнително приемащи фолиева киселина може да се предложи специфична антенатална диагностика.



При новородените деца:

Били са съобщавани хеморагични нарушения предизвикани от антиепилептични лекарства при новородени. Като профилактика, по време на последните няколко седмици от бременността и на новороденото трябва да се прилага витамин К₁.

Кърмене

Окскарбазепин и неговия активен метаболит (МНД) се екскретират в човешкото мляко. Съотношението на концентрациите в млякото и кръвта е 0,5. Ефектите върху новороденото изложено на влиянието на окскарбазепин по този начин са неизвестни. Затова не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Употребата на ТЕВАЛЕПТИН е била свързана с нежелани реакции като световъртеж или сомнолентност (вж. точка 4.8). Затова пациентите трябва да бъдат информирани, че техните физически или умствени способности необходими за шофиране или работа с машини могат да бъдат нарушени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са сомнолентност, главоболие, световъртеж, диплопия, гадене, повръщане и отпадналост и са наблюдавани при повече от 10% от пациентите.

Профилът на нежеланите реакции по системи се основава на нежеланите реакции получени от клинични изпитвания и оценени като свързани с окскарбазепин. Допълнително са били взети предвид клинично значими съобщения за нежелани преживявания от конкретни програми за пациенти и постмаркетинговия опит.

Честотата е била изчислена като се има предвид следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не могат да бъдат определени от наличните данни).

<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
<i>Нечести</i>	Левкопения
<i>Много редки</i>	Тромбоцитопения
<i>Неизвестни</i>	Потискане на костния мозък, апластична анемия, агранулоцитоза, панцитопения, неутропения
<u>Нарушения на имунната система</u>	
<i>Много редки</i>	Свръхчувствителност (включително мултиорганна свръхчувствителност) характеризирана от прояви като обрив, треска. Може да са засегнати и други органи и системи, като кръвта и лимфната система (напр. еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), черен дроб (напр. отклонения в тестовете за чернодробна функция, хепатит), мускули и стави (напр. оток на ставите, миалгия, артралгия), нервна система (напр. чернодробна енцефалопатия), бъбреци (напр. протеинурия, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност), бели дробове (напр. диспнея, белодробен оток, белодробно заболяване), бронхоспазъм, интерстициално белодробно заболяване



	ангиоедем.
<i>Неизвестни</i>	Анафилактични реакции
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	
<i>Чести</i>	Хипонатриемия
<i>Много редки</i>	Хипонатриемия свързана с белези и симптоми като гърчове, обърканост, депресивно ниво на съзнание, енцефалопатия, (вж. също нарушения на нервната система за допълнителни нежелани реакции), зрителни нарушения (напр. замъглено зрение) гадене, повръщане [†]
<u>Психични нарушения</u>	
<i>чести</i>	Състояние на обърканост, депресия, апатия, възбуда напр. нервност) афективна лабилност
<u>Нарушения на нервната система</u>	
<i>Много чести</i>	Сомнолентност, главоболие, световъртеж
<i>Чести</i>	Атаксия, тремор, нистагъм, нарушения на вниманието, амнезия
<u>Нарушения на окото</u>	
<i>Много чести</i>	Диплопия
<i>Чести</i>	Замъглено зрение, зрителни нарушения
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>	
<i>Чести</i>	Вертиго
<u>Сърдечни нарушения</u>	
<i>Много редки</i>	Аритмия, атриовентрикуларен блок
<u>Съдови нарушения</u>	
<i>Неизвестни</i>	Хипертония
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
<i>Много чести</i>	Гадене, повръщане
<i>Чести</i>	Диария, констипация, коремна болка
<i>Много редки</i>	Панкреатит и/или повишаване на липазата и/или амилазата
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	
<i>Много редки</i>	Хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</u>	
<i>Чести</i>	Обрив, алоpecia, акне
<i>Нечести</i>	Уртикария
<i>Много редки</i>	Ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), еритема мултиформе (вж. точка 4.4).
<u>Мускули-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан</u>	
<i>Много редки</i>	Системен лупус еритематодес
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	
<i>Много чести</i>	Отпадналост
<i>Чести</i>	Астения
<u>Изследвания</u>	
<i>Нечести</i>	Повишаване на чернодробните ензими, серумната алкална фосфатаза

[†] Много рядко може да се развие клинично значима хипонатриемия (натрий < 125 mmol/l) по време на употребата на окскарбазепин. Това обикновено се появява по време на първите три месеца от началото на лечението макар, че е имало пациенти, при които ниския серумен натрий < 125 mmol/l се е появил за първи път повече от 1 година след началото на терапията (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране



Били са докладвани изолирани случаи на предозиране. Максималната приета доза е била приблизително 24 000 mg. След симптоматично лечение всички пациенти са се възстановили. Симптомите на предозиране включват сомнолентност, световъртеж, гадене, повръщане, хиперкинезия, хипонатриемия, атаксия и нистагъм. Не съществува специфичен антидот. Когато се налага, трябва да се прилага симптоматична и поддържаща терапия. Може да се обмисли отстраняване на лекарствения продукт посредством стомашна промивка или инактивирането му чрез прилагане на активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: карбоксамидни производни

АТС код: N03A F02

Фармакодинамични ефекти

Фармакологичната активност на окскарбазепин се дължи главно на неговия метаболит (MHD) (вж. точка 5.2). Счита се, че механизмът на действие на окскарбазепин и MHD се базира основно на блокадата на волтажно-чувствителните натриеви канали, което така води до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронални мембрани, инхибиране на повторното възбуждане на невроните и намаляване на разпространението на синаптичните импулси. В допълнение, повишеното преминаване на калий и модулирането на високо-волтажните активирани калциеви канали може да допринася за антиконвулсивните ефекти. Не е било установено значимо взаимодействие с мозъчните невротрансмитери или местата на модулаторни рецептори.

Окскарбазепин и неговия активен метаболит (MHD) са мощни и ефективни антиконвулсанти при животни. Те са предпазили гризачи от генерализирани клонично-тонични гърчове и в по-малка степен клонични гърчове, и са премахнали или намалили честотата на хронично-рецидивиращи парциални припадъци при *Rhesus* маймуни с алуминиеви импланти. Когато мишки и плъхове са били третирани ежедневно в продължение на 5 дни или 4 седмици не се е развил толеранс (т.е. отслабване на антиконвулсивната активност) по отношение на тонично-клонични гърчове, с окскарбазепин или MHD.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при "Извънредни обстоятелства".

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение окскарбазепин се абсорбира напълно и се метаболизира в голяма степен до неговия фармакологично активен метаболит (MHD).

След прилагане на единична доза от 600 mg окскарбазепин на здрави доброволци на гладно, средната стойност на C_{max} на MHD е била 34 $\mu\text{mol/l}$ със съответстващо медианно T_{max} от 4,5 часа.

В масивно проучване на баланса при хора, само 2% от общата радиоактивност на плазмата се е дължала на непроменен окскарбазепин, приблизително 70% на MHD, а останалата е била вследствие на малки вторични метаболити, които бързо са били елиминирани.

Храната няма ефект върху скоростта и степента на абсорбция на окскарбазепин, затова той може да се приема с или без храна.



Разпределение

Действителният обем на разпределение на MHD е 49 литра.

Приблизително 40% от MHD се свързва с плазмените протеини предимно с албумин. Свързването е било независимо от серумната концентрация в рамките на терапевтично значимия диапазон. Окскарбазепин и MHD не се свързват с алфа-1-киселия гликопротеин.

Окскарбазепин и MHD преминават плацентарната бариера. В един случай нивата на MHD в плазмата на майката и новороденото са били сходни.

Биотрансформация

Окскарбазепин бързо намалява от цитозолните ензими в черния дроб до MHD, който е отговорен в най-голяма степен за неговия фармакологичен ефект. MHD се метаболизира чрез конюгиране с глюкуронова киселина. Малки количество (4% от дозата) се оксидират до фармакологично неактивен метаболит (10, 11-дихидрокси производни, DHD).

Елиминиране

Окскарбазепин се изчиства от организма главно под формата на метаболити, които се екскретират предимно през бъбреците. Повече от 95% от дозата се намира в урината, като по-малко от 1% е непроменен окскарбазепин. Фекалната екскреция е по-малко от 4% от приложената доза. Приблизително 80% от дозата се екскретира с урината като глюкурониди на MHD (49%) или като непроменен MHD (27%), докато неактивните DHD са приблизително 3%, а конюгатите на окскарбазепин – около 13% от дозата.

Зависимост от дозата

Плазмените концентрации на MHD в стационарно състояние при пациенти (*Steady-state*) се постигат в рамките на 2-3 дни, когато окскарбазепин се прилага два пъти дневно. В стационарно състояние фармакокинетиката на MHD е линейна и показва пропорционалност спрямо дозата в дозовия интервал от 300 до 2 400 mg дневно.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизма на окскарбазепин и MHD са били оценени при здрави доброволци и хора с чернодробно увреждане след единична перорална доза от 900 mg. Лекостепенно до умерено чернодробно увреждане не са повлияли фармакокинетиката на окскарбазепин и MHD. Окскарбазепин не е бил проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Съществува линейна корелация между креатининовия клирънс и бъбречния клирънс на MHD. Когато окскарбазепин се прилага като единична доза от 300 mg на пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), елиминационният полуживот на MHD е бил удължен с 60-90% (16 до 19 часа), с двукратно повишаване на AUC в сравнение със възрастни с нормална бъбречна функция (10 часа).

Деца

Фармакокинетиката на окскарбазепин е била оценена в клинични изпитвания с деца приемачи го в дози от 10-60 mg/kg дневно. Адаптирането на клирънса на MHD в съответствие с теглото намалява с нарастване на възрастта и теглото, достигайки този при възрастни. Средният тегловен клирънс при деца на възраст между 4 и 12 години е приблизително 40% по-висок от този при възрастни. Затова експозицията на MHD при тези деца се очаква да е около две-трети от тази при възрастни, когато са лекувани със сходни спрямо телесното тегло дози. С нарастване на теглото, при пациенти над 13 годишна възраст, адаптирания спрямо телесното тегло клирънс се очаква да достигне този при възрастни.

Пациенти в старческа възраст



След прилагането на единична доза (300 mg) и многократно приложение (600 mg дневно) окскарбазепин при доброволци в старческа възраст (60-82 години), максималните плазмени концентрации и стойностите на AUC на MHD са били с 30-60% по-високи от тези при млади доброволци (18-32 години). Сравняването на креатининовия клирънс при здрави доброволци и такива в старческа възраст показва, че разликата се дължи на зависимо от възрастта намаляване на креатининовия клирънс. Не са необходими специални препоръки за дозиране, тъй като терапевтичните дози се определят индивидуално.

Пол

При деца, възрастни и пациенти в старческа възраст не са били наблюдавани полови-свързани фармакокинетични разлики.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност с окскарбазепин и фармакологично активния метаболит, монохидрокси деривата MHD.

В проучвания за токсичност при многократно прилагане, са били открити доказателства за нефротоксичност при плъхове, но не и при кучета или мишки. Тъй като няма съобщения за подобни промени при пациенти, клиничното значение на тази находка при плъхове остава неизвестно.

Имуностимулиращите опити с мишки са показали, че MHD (и в по-малка степен окскарбазепин) могат да индуцират забавена свръхчувствителност.

Проучванията при животни са показали ефекти като повишаване на емрионалната смъртност и известно забавяне на антенаталния и/или постнатален растеж в токсични за майката дозови нива. В едно от осем проучвания проведени с окскарбазепин или фармакологично активния метаболит (MHD) в дози токсични за майката, е имало повишение на феталните малформации при плъхове (вж. точка 4.6).

В изпитванията за карциногенност, в проучваните животни (плъхове и мишки) са били индуцирани чернодробни, тестикуларни и на женските полови органи (плъхове) грануларно-клетъчни тумори. Най-вероятно появата на чернодробни тумори е била вследствие на индукцията на чернодроните микрозомални ензими; стимулиращ ефект, който въпреки, че не може да бъде изключен е слаб или липсващ при пациенти лекувани с окскарбазепин. Тестикуларните тумори могат да бъдат предизвикани от повишените концентрации на лутеинизиращия хормон. Поради отсъствието на подобна индукция при хора, счита се, че тези тумори нямат клинично значение. По време на проучвания за карциногенност при плъхове с MHD е било забелязано дозо-зависимо повишаване на честотата на грануларно-клетъчните тумори на женската полова система (цервикс и вагина). Тези ефекти са били отчетени при нива на експозиция сравними с очакваната клинична експозиция. Механизмът за развитието им не е бил изяснен. Затова клиничното значение на тези тумори е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кросповидон



Повидон (К-30)
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза
Макрогол 6000
Макрогол 400
Титанов диоксид (Е171)
Железен оксид, жълт (Е172)
Сънсет жълто алуминиев лак (Е110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни PVC/PVdC – алуминиеви блистери:

150 mg: Блистери в опаковка, съдържаща 1, 30, 50, 56, 100, 200 и 500 филмирани таблетки.
Болнични опаковки: 500 филмирани таблетки.

300 mg: Блистери в опаковка, съдържаща 1, 30, 50, 56, 100, 200 и 500 филмирани таблетки.
Болнични опаковки: 50 и 500 филмирани таблетки

600 mg: Блистери в опаковка, съдържаща 1, 30, 50, 56, 100, 200 и 500 филмирани таблетки.
Болнични опаковки: 50 и 500 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
1124 София
България



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР (А)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2009

