

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Охалепт/Оксалепт 300 mg филм-обложени таблети

Охалепт/Оксалепт 600 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Оксалепт 300 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 300 mg окскарбазепин.

Оксалепт 600 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 600 mg окскарбазепин.

Помошни супстанции со познато дејство:

Една Оксалепт 300 mg филм-обложена таблета содржи 17,5 mg лактоза монохидрат и 0,032 mg азо боја „Sunset yellow“ (E110).

Една Оксалепт 600 mg филм-обложена таблета содржи 35,0 mg лактоза монохидрат и 0,065 mg азо боја „Sunset yellow“ (E110).

За комплетниот список на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Оксалепт 300 mg филм-обложени таблети

Жолта до темножолта филм-обложена таблета во облик на капсула. Едната страна на таблетата е поделена на два дела со разделна линија, со ознака „9“ на едниот и ознака „3“ на другиот дел. Другата страна на таблетата е поделена со разделна линија на два дела, со ознака „72“ на едниот и ознака „82“ на другиот дел. Димензиите на таблетата се 13,8 mm x 6,4 mm.

Оксалепт 600 mg филм-обложени таблети

Жолта до темножолта филм-обложена таблета во облик на капсула. Едната страна на таблетата е поделена на два дела со разделна линија, со ознака „9“ на едниот и ознака „3“ на другиот дел. Другата страна на таблетата е поделена со разделна линија на два дела, со ознака „72“ на едниот и ознака „83“ на другиот дел. Димензиите на таблетата се 18,0 mm x 8,3 mm.

Таблетата може да се подели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Оксалепт е индициран за лекување на парцијални напади со или без секундарни генерализирани тонично-клонични напади.

Оксалепт е индициран за употреба како монотерапија или дополнителна терапија кај возрасни и кај деца на возраст од 6 години и постари.

4.2 Дозирање и начин на употреба



Дозирање

При монотерапија и дополнителната терапија, лекувањето со окскарбазепин се започнува со клинички ефективна доза дадена во две поделени дози. Дозата може да се зголеми зависно од клиничкиот одговор на пациентот. Кога други антиепилептични лекови се заменуваат со окскарбазепин, дозата на другиот (другите) антиепилептичен(ни) лек(ови) треба постепено да се намалува при започнување на терапија со окскарбазепин. При дополнителна терапија, со зголемување на вкупното оптоварување на пациентот со антиепилептичен лек, може да треба да се намали дозата на истовремено употребениот антиепилептичен лек и/или дозата на окскарбазепин побавно да се зголемува (видете дел 4.5).

Терапевтско следење на лекот

Терапевтското дејство на окскарбазепин првенствено се изведува преку активниот метаболит 10-монохидрокси дериват (MHD) на окскарбазепин (видете дел 5).

Следењето на нивото на окскарбазепин или MHD на ниво на плазма не мора рутински да се проверува. Сепак, може да биде корисно во ситуации кога се очекува промена на клиренсот на MHD (видете дел 4.4). Во такви ситуации, дозата на окскарбазепин може да се прилагоди (според нивоата во плазмата измерени по 2 - 4 часа од дозата) за да се одржат максималните нивоа на MHD во плазмата $< 35 \text{ mg/L}$.

Возрасни

Монотерапија

Препорачана почетна доза

Лекувањето со окскарбазепин треба да се започне со доза од 600 mg/ден ($8 - 10 \text{ mg/kg/ден}$) дадена во 2 поделени дози.

Доза за одржување

Ако е клинички индицирано, дозата може да се зголеми за максимум 600 mg/ден во приближно неделни интервали од почетната доза за да се постигне посакуваниот клинички одговор.

Терапевтски ефекти се забележани при дози помеѓу 600 mg/ден и 2400 mg/ден .

Контролираните испитувања за монотерапија кај пациенти кои во тој период не биле лекувани со антиепилептични лекови покажале дека дозата од 1200 mg/ден е ефективна доза; но, дозата од 2400 mg/ден се покажала како ефективна кај повеќе рефракторни пациенти кои преминале од терапија со други антиепилептични лекови на монотерапија со окскарбазепин.

Максимална препорачана доза

Во контролирани болнички услови, зголемување на дозата до 2400 mg/ден било постигнато во тек на 48 часа.

Дополнителна терапија

Препорачана почетна доза

Лекувањето со окскарбазепин треба да се започне со доза од 600 mg/ден ($8 - 10 \text{ mg/kg/ден}$) дадена во 2 поделени дози.



Доза за одржување

Ако е клинички индицирано, дозата може да се зголеми за максимум 600 mg/ден во приближно неделни интервали од почетната доза за да се постигне посакуваниот клинички одговор.

Терапевтски одговори се забележани при дози помеѓу 600 mg/ден и 2400 mg/ден.

Максимална препорачана доза

Во едно контролирано клиничко испитување каде окскарбазепин бил даван како дополнителна терапија, дневните дози од 600 до 2400 mg/ден се покажале како ефективни, иако повеќето пациенти не можеле да ја поднесат дозата од 2400 mg/ден без редукција на истовремено употребените антиепилептични лекови, главно поради несакани настани поврзани со ЦНС. Дневните дози над 2400 mg/ден не биле систематски испитувани во клиничките испитувања.

Повозрасни пациенти (на возраст од 65 години и постари)

Не се потребни посебни препораки за дозирање кај повозрасни пациенти, бидејќи терапевтските дози се индивидуално прилагодени. Прилагодувања на дозата се препорачуваат кај повозрасни пациенти со бубрежно нарушување (креатинин клиренс < 30 mL/min) (видете ги информациите подолу за дозирање кај бубрежно нарушување). Потребно е внимателно следење на нивоата на натриум кај пациенти со ризик од хипонатремија (видете дел 4.4).

Пациенти со хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување. Лекувањето со окскарбазепин не е испитано кај пациенти со тешко хепатално нарушување, затоа треба да се внимава при дозирање кај пациенти со сериозно нарушување (видете дел 5.2).

Пациенти со бубрежно нарушување

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција (клиренс на креатинин помал од 30 mL/min) терапијата со окскарбазепин треба да започне со половина од вообичаената почетна доза (300 mg/ден) и да се зголемува, во најмалку неделни интервали, за да се постигне саканиот клинички одговор (видете го делот 5.2).

При зголемување на дозата кај пациенти со бубрежно нарушување може да е потребно повнимателно следење на пациентот.

Педијатриска популација

Препорачана почетна доза

При монотерапија и дополнителна терапија, окскарбазепин треба да се започне со доза 8 - 10 mg/kg/ден дадена во 2 поделени дози.

Доза за одржување

Во клинички испитувања на дополнителна терапија, дозата на одржување 30 - 46 mg/kg/ден, постигната во текот на две недели, се покажала како ефективна и добро поднеслива кај деца. Терапевтски ефекти биле забележани при средна доза за одржување од приближно 30 mg/kg/ден.

Максимална препорачана доза



Ако е клинички индицирано, дозата може да се зголеми за максимум 10 mg/kg/ден во приближно неделни интервали од почетната доза, до максимална доза од 46 mg/kg/ден, за да се постигне саканиот клинички одговор (видете дел 5.2). Окскарбазепин се препорачува за употреба кај деца на возраст од 6 години и постари. Безбедноста и ефикасноста биле проценети во контролирани клинички испитувања во кои биле вклучени околу 230 деца на возраст под 6 години (до најмалку 1 месец). Окскарбазепин не се препорачува кај деца на возраст под 6 години, бидејќи безбедноста и ефикасноста не се соодветно докажани. Сите горенаведени препораки за дозирање (возрасни, повозрасни лица и деца) се темелат на дози испитувани во клинички испитувања за сите возрасни групи. Сепак, каде што е соодветно, може да се размисли за пониски почетни дози.

Начин на употреба

Овој лек е наменет за перорална употреба (преку уста), со или без храна. Таблетата може да се подели на еднакви дози. За деца кои не можат да ги проголтаат таблетите, или каде што бараната доза не може да се даде со помош на таблети, достапни се други јачини и фармацевтски облици на лекот.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција, на есликарбазепин или на која било од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

4.4. Посебни предупредувања и мерки за претпазливост

Пречувствителност

По пуштање на лекот во промет се пријавени реакции на пречувствителност (непосредни) од класа I, вклучувајќи осип, пруритус, уртикарија, ангиоедем како и случаи на анафилакса. По земање на прва доза или по последователните дози на окскарбазепин, кај пациентите се пријавени случаи на анафилакса и ангиоедем вклучително ларинкс, глотис, усни и очни капаци. Ако пациентот ги почувствува овие реакции после лекувањето со окскарбазепин, лекот треба да се прекине и да се започне со алтернативно лекување.

Пациентите кои покажале реакции на пречувствителност на карбамазепин треба да бидат информирани дека околу 25% - 30% од овие пациенти може да доживеат реакции на пречувствителност (на пример, сериозни кожни реакции) со овој лек (видете дел 4.8).

Реакции на пречувствителност, вклучувајќи реакции на пречувствителност на повеќе органи, исто така, може да се појават кај пациенти без анамнеза на пречувствителност на карбамазепин. Ваквите реакции можат да влијаат врз кожата, црниот дроб, крвта и лимфниот систем или други органи, поединечно или заедно во контекст на системска реакција (видете дел 4.8). Општо земено, ако се појават знаци и симптоми кои укажуваат на реакции на пречувствителност, примената на овој лек треба веднаш да се прекине.

Дерматолошки ефекти

Многу ретко се пријавувани сериозни дерматолошки реакции, вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром) и мултиформен еритем, поврзани со употребата на окскарбазепин. Пациентите со сериозни дерматолошки реакции можеби ќе треба да бидат хоспитализирани, бидејќи



овие состојби може да бидат опасни по живот и многу ретко фатални. Случаи поврзани со окскарбазепин се јавуваат и кај деца и кај возрасни. Средното време до појава изнесувало 19 дена. Пријавени се повеќе изолирани случаи на повторување на сериозна кожна реакција предизвикана од повторно воведување на окскарбазепин. Пациентите кај кои се јавиле кожни реакции со окскарбазепин треба веднаш да се прегледаат, а лекувањето со овој лек веднаш да се прекине, освен ако осипот не е јасно поврзан со лекот. Во случај на прекин на лекувањето, треба да се размисли за замена на окскарбазепин со друга антиепилептична терапија со лекови за да се избегнат напади при повлекување. Окскарбазепин не треба повторно да се воведува кај пациенти кои го прекинале лекувањето поради реакција на пречувствителност (видете дел 4.3).

HLA-B*1502 алел - кај Хан кинески, тајландски и други азиски популации

За алелот HLA-B*1502 е утврдено дека кај поединци од Хан кинеско и тајландско потекло е силно поврзан со ризик од сериозни кожни реакции познати како Стивенс-Џонсонов синдром (англ. *Stevens-Johnson syndrome, SJS*) / токсична епидермална некролиза (англ. *Toxic epidermal necrolysis, TEN*) при лекување со карбамазепин. Хемиската структура на окскарбазепин е слична на онаа на карбамазепин и можно е пациентите кои се позитивни за HLA-B*1502, исто така, да бидат изложени на ризик од SJS/TEN при лекување со окскарбазепин. Постојат некои податоци кои укажуваат дека постои ваква поврзаност за окскарбазепин. Преваленцијата на носители на HLA-B*1502 изнесува околу 10% кај Хан кинеската и тајландската популација. Секогаш кога е можно, овие пациенти треба да бидат испитани за овој алел пред почетокот на лекувањето со карбамазепин или хемиски слична активна супстанција. Ако пациентите од ова потекло се покажале како позитивни на алелот HLA-B*1502, може да се размисли за употреба на окскарбазепин ако се смета дека придобивките ги надминуваат ризиците.

Поради преваленцијата на овој алел и кај другите азиски популации (на пример, над 15% на Филипините и Малезија), може да се размисли за генетско испитување на ризичните популации за присуство на HLA-B*1502.

Преваленцијата на алелот HLA-B*1502 е занемарлива, на пр. кај популации со европско потекло, африкански, шпански популации и кај Јапонци и Корејци (< 1%).

Зачестеноста на алелот се однесува на процентот на хромозоми кај популацијата која носи одреден алел. Бидејќи едно лице носи две копии од секој хромозом, дури и една копија од алелот HLA-B*1502 може да биде доволна за зголемување на ризикот од SJS; процентот на пациенти кои можат да бидат изложени на ризик е скоро двојно поголем од зачестеноста на алелот.

Алел HLA-A*3101- Популации од европско потекло и јапонски популации

Постојат некои податоци кои укажуваат дека HLA-A*3101 е поврзан со зголемен ризик од појава на кожни несакани реакции предизвикани од карбамазепин, вклучувајќи SJS, TEN, осип од лек со еозинофилија (DRESS) или помалку сериозна акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AGEP) и макулопапуларен осип кај пациенти од европско потекло и кај јапонската популација.

Зачестеноста на алелот HLA-A*3101 варира во голема мера меѓу етничките популации. Алелот HLA-A*3101 има преваленција од 2% до 5% кај европските популации и околу 10% кај јапонската популација.

Присуството на алелот HLA-A*3101 може да го зголеми ризикот од појава на кожни реакции предизвикани од карбамазепин (најчесто помалку сериозни) од 5,0% кај



општата популација на 26,0% меѓу пациенти од европско потекло, додека неговото отсуство може да го намали ризикот од 5,0% на 3,8 %.

Алел HLA-A*3101- Популации од друго потекло

Зачестеноста на овој алел е проценета на помалку од 5% кај повеќето популации во Австралија, Азија, Африка и Северна Америка, со некои исклучоци од 5% до 12%. Зачестеност од над 15% била проценета кај некои етнички групи во Јужна Америка (Аргентина и Бразил), Северна Америка (САД Навахо и Сиукс и Мексико Сонора Сери) и Јужна Индија (Тамил Наду) и од 10% до 15% кај други домородни етнички групи во овие региони.

Зачестеноста на алелот се однесува на процентот на хромозоми кај популацијата која носи одреден алел. Бидејќи едно лице носи две копии од секој хромозом, но дури и една копија од алелот HLA-A*3101 може да биде доволна за зголемување на ризикот од SJS; процентот на пациенти кои можат да бидат изложени на ризик е скоро двојно поголем од зачестеноста на алелот.

Нема доволно податоци кои ја поддржуваат препораката за скрининг за HLA-A*3101 пред започнувањето на лекувањето со карбамазепин или хемиски слични соединенија. Ако се знае дека пациентите со европско или јапонско потекло се позитивни на алелот HLA-A*3101 може да се размисли за употреба на карбамазепин или хемиски слични соединенија ако се смета дека придобивките ги надминуваат ризиците.

Ограничување на генетскиот скрининг

Резултатите од генетскиот скрининг никогаш не можат да го заменат соодветниот клинички надзор и лекување на пациентот. Многу азиски пациенти позитивни на HLA-B*1502 и лекувани со окскарбазепин нема да развијат SJS/TEN, а пациентите кои се негативни на HLA-B*1502 од која било етничка припадност сè уште можат да развијат SJS/TEN. Истото важи и за HLA-A*3101 во однос на ризикот од SJS, TEN, DRESS, AGEP или макулопапуларен осип. Не е испитан развојот на овие сериозни кожни несакани реакции и морбидитетот поврзан со нив, поради други можни фактори, како што се дозата на антиепилептикот, придржувањето до терапија, истовремено земени лекови, истовремено присутни заболувања и нивото на дерматолошко следење.

Информации за здравствените работници

Ако се изврши испитување за присуство на HLA-B*1502 алел, се препорачува „генотипизација на HLA-B*1502“ со висока резолуција. Тестот е позитивен ако се откријат еден или два HLA-B*1502 алели, а негативен ако не се откријат HLA-B*1502 алели. Слично на тоа, ако се изврши тестирање за присуство на HLA-A*3101 алел, се препорачува „генотипизација на HLA-A*3101“ со висока резолуција. Тестот е позитивен ако се откријат еден или два HLA-A*3101 алели, а негативен ако не се откријат HLA-A*3101 алели.

Ризик за влошување на нападите

Пријавен е ризик за влошување на нападите при лекување со окскарбазепин. Ризикот за влошување на нападите бил особено забележан кај деца, но може да се појави и кај возрасни. Во случај на влошување на нападите, окскарбазепин треба да се прекине.

Хипонатремија

Серумски нивоа на натриум под 125 mmol/L, обично асимптоматски и без потреба од прилагодување на терапијата, се забележани кај 10% од пациентите лекувани со

окскарбазепин. Искуствата од клиничките испитувања покажуваат дека серумските нивоа на натриум се вратиле во нормала кога дозата на окскарбазепин била намалена, прекината или пациентот бил лекуван конзервативно (на пример, ограничен внес на течности). Кај пациенти со претходно постоечки бубрежни состојби поврзани со ниски нивоа на натриум (на пример, синдром сличен на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (ADH)) или кај пациенти истовремено лекувани со лекови кои го намалуваат натриумот (на пример, диуретици, дезмопресин), како и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) (на пример, индометацин) серумските нивоа на натриум треба да се измерат пред да се започне терапијата. Потоа, серумските нивоа на натриум треба да се мерат по околу две недели, а потоа во месечни интервали за првите три месеци за време на терапијата или според клиничките потреби. Овие фактори на ризик се особено присутни кај повозрасни пациенти. Кај пациенти на терапија со окскарбазепин, при започнување на терапија со лекови за намалување на натриум треба да се следи истиот пристап за проверка на натриум. Општо земено, ако се јавуваат клинички симптоми кои укажуваат на хипонатремија при терапија со окскарбазепин (видете дел 4.8), може да се земе предвид мерење на серумски натриум. Кај другите пациенти нивоата на серумски натриум може да им проценат при нивните рутински лабораториски испитувања.

Сите пациенти со срцева слабост и секундарно срцево откажување треба редовно да ја мерат телесната тежина за да се утврди појава на задржување на течности. Во случај на задржување на течности или влошување на состојбата на срцето, треба да се проверат нивоата на серумски натриум. Ако се појави хипонатремија, ограничувањето на вода е важна контролна мерка. Бидејќи окскарбазепин, многу ретко, може да доведе до оштетување на срцевата спроводливост, пациентите со претходни нарушувања на спроводливоста (на пример, атриовентрикуларен блок, аритмија) треба внимателно да се следат.

Хипотироидизам

Хипотироидизам е несакана реакција (со „непозната“ зачестеност, видете дел 4.8) на окскарбазепин. Со оглед на важноста на тироидните хормони во развојот на децата по раѓањето, се препорачува следење на функцијата на тироидната жлезда кај педијатриската возрасна група додека се на терапија со окскарбазепин.

Хепатална функција

Пријавени се многу ретки случаи на хепатитис, кои во повеќето случаи се решаваат позитивно. Кога постои сомнеж за хепатално нарушување, треба да се процени функцијата на црниот дроб и да се размисли за прекин на терапијата со окскарбазепин. Треба да се внимава при лекување на пациенти со тешко хепатално нарушување (видете дел 4.2 и 5.2).

Бубрежна функција

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција (клиренс на креатинин помал од 30 mL/min), треба да се внимава при терапија со окскарбазепин, особено во однос на почетната доза и прилагодување на дозата. Може да се размисли за следење на нивото на MHD во плазмата (видете дел 4.2 и 5.2).

Хематолошки ефекти



Многу ретки извештаи за агранулоцитоза, апластична анемија и панцитопенија се забележани кај пациенти лекувани со окскарбазепин по пуштање на лекот во промет (видете дел 4.8).

Треба да се разгледа прекин на лекувањето ако се развие каков било доказ за значајно намалување (депресија) на коскената срцевина.

Самоубиствено однесување

Кај пациенти лекувани со антиепилептични лекови пријавени се самоубиствени идеи и однесување кај повеќе индикации. Мета-анализа на рандомизирани, плацебо-контролирани испитувања на антиепилептични лекови, исто така, покажала мал пораст на ризикот од самоубиствени идеи и однесување. Механизмот на овој ризик не е познат и достапните податоци не ја исклучуваат можноста за зголемен ризик за окскарбазепин.

Затоа, пациентите треба да се набљудуваат за знаци на самоубиствени идеи и однесувања и треба да се размисли за соодветно лекување. Пациентите (и лицата кои се грижат за пациентите) треба да се советуваат да побараат медицинска помош ако се појават знаци на самоубиствени идеи или однесување.

Хормонски контрацептивни средства

Жени на репродуктивна возраст треба да се предупредат дека истовремената употреба на окскарбазепин со хормонски контрацептивни средства може да го направи овој тип на контрацепција неефективен (видете дел 4.5). При употреба на окскарбазепин се препорачуваат дополнителни нехормонски форми на контрацепција.

Алкохол

Потребна е претпазливост ако се зема алкохол во комбинација со терапија со окскарбазепин, поради можен дополнителен седативен ефект.

Прекин на лекување

Како и кај сите антиепилептични лекови, лекувањето со окскарбазепин треба постепено да се прекинува за да се сведе на минимум можноста за зголемена зачестеност на напади.

Следење на плазматски нивоа

Иако врската помеѓу дозата и нивоата на окскарбазепин во плазмата и помеѓу плазматските нивоа и клиничката ефикасност или подносливост се прилично слаби, следењето на плазматските нивоа може да биде корисно во следните ситуации, со цел да се исклучи неусогласеност или во ситуации во кои се очекува промена во клиренсот на MHD, вклучувајќи:

- промени во бубрежната функција (видете бубрежно нарушување во делот 4.2).
- бременост (видете дел 4.6 и 5).
- истовремена употреба на лекови кои ги индуцираат хепаталните ензими (видете дел 4.5).

Помошни супстанции со познато дејство

Овој лек содржи лактоза. Пациентите кои имаат ретка наследна неподносливост на галактоза, целосен недостиг на лактаза или мала апсорпција на гликоза и галактоза не треба да го земаат овој лек.



Овој лек содржи боја „sunset yellow aluminium lake“ (E110) и може да предизвика алергиски реакции.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Индукција на ензими

Оскарбазепин и неговиот фармаколошки активен метаболит (монохидрокси дериват, MHD) се слаби *ин витро* и *ин vivo* индуктори на цитохром P450 ензимите CYP3A4 и CYP3A5, одговорни за метаболизмот на многу голем број лекови, на пример, имunosупресиви (на пример, циклоспорин, такролимус), перорални контрацептивни средства (видете подолу) и некои други антиепилептични лекови (на пр. карбамазепин), што доведува до пониска концентрација на овие лекови во плазмата (видете ја табелата подолу во која е даден преглед на резултати со други антиепилептични лекови).

Ин витро, окскарбазепин и MHD се слаби индуктори на UDP-глукуронил трансфери (ефектите врз специфичните ензими во ова семејство не се познати). Затоа, *ин vivo* окскарбазепин и MHD може да имаат мал индуцирачки ефект врз метаболизмот на лековите кои главно се елиминираат со конјугација преку UDP-глукуронил трансфери. Кога се започнува лекување со окскарбазепин или се менува дозата, може да се потребни 2 - 3 недели за да се достигне ново ниво на индукција. Во случај на прекин на терапијата со окскарбазепин, може да биде потребно намалување на дозата на истовремено употребуваните лекови и да се донесе по следење на клиничкото и/или плазматското ниво. Веројатно е дека индукцијата постепено ќе се намалува во текот на 2 - 3 недели по прекилот.

Хормонски контрацептивни средства: Се покажало дека окскарбазепин има влијание врз двете компоненти, етинилестрадиол (EE) и левоноргестрел (LNG), на перорално контрацептивно средство. Средната AUC вредност на EE била намалена за 48% - 52%, а на LNG за 32% - 52%. Затоа, истовремената употреба на окскарбазепин со хормонски контрацептивни средства може да ги направи овие контрацептивни средства неефикасни (видете дел 4.4). Треба да се користи друга сигурна контрацептивна метода.

Инхибиција на ензими

Оскарбазепин и MHD го инхибираат CYP2C19. Затоа, може да настанат интеракции при истовремено давање на високи дози на окскарбазепин со лекови кои главно се метаболизираат од страна на CYP2C19 (на пример, фенитоин). Нивоата на фенитоин во плазмата се зголемиле до 40% кога окскарбазепин бил даден во дози над 1200 mg/ден (видете ја табелата подолу во која е даден преглед на резултатите со други антиконвулзиви). Во овој случај, може да биде потребно намалување на истовремено употребуваниот фенитоин (видете дел 4.2).

Антиепилептици и лекови кои индуцираат ензими

Потенцијалните интеракции помеѓу окскарбазепин и други антиепилептични лекови се проценети во клинички испитувања. Ефектите од овие интеракции на средните вредности на AUC и C_{min} се дадени во следната табела.

Преглед на интеракции на антиепилептични лекови со окскарбазепин



Антиепилептични лекови	Влијание на окскарбазепин врз антиепилептичен лек	Влијание на антиепилептичен лек врз МНД
Давани истовремено	Концентрација	Концентрација
Карбамазепин	0% - 22% намалување (30% зголемување на карбамазепин-епоксид)	40% намалување
Клобазам	Не е испитано	Нема влијание
Фелбамат	Не е испитано	Нема влијание
Ламотригин	Нема влијание	Нема влијание
Фенобарбитон	14% – 15% зголемување	30% – 31% намалување
Фенитоин	0% – 40% зголемување	29% – 35% намалување
Валпроична киселина	Нема влијание	0% – 18% намалување

Се покажало дека силните индуктори на ензимите на цитохром P450 и/или UGT (т.е. рифампицин, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитон) ги намалуваат нивоата на МНД во плазмата/серумот (29% - 49%) кај возрасни; кај деца на возраст од 4 до 12 години, клиренсот на МНД се зголемил за околу 35% кога се дава еден од трите антиепилептични лекови кои индуцираат ензими во споредба со монотерапијата. Истовремената терапија со окскарбазепин и ламотригин била поврзана со зголемен ризик од несакани дејства (гадење, поспаност, вртоглавица и главоболка). Кога еден или неколку антиепилептични лекови се даваат истовремено со окскарбазепин, може да се размисли, од случај до случај, за внимателно прилагодување на дозата и/или следење на нивото во плазмата, особено кај педијатриски пациенти истовремено лекувани со ламотригин.

При лекувањето со окскарбазепин не е забележана автоиндукција.

Интеракции со други лекови

Циметидин, еритромицин, вилосазин, варфарин и декстропропаксифен не влијаат врз фармакокинетиката на МНД.

Интеракцијата помеѓу окскарбазепин и МАО инхибиторите е теоретски можна според структурната врска на окскарбазепин со трициклични антидепресиви.

Пациентите на терапија со трициклични антидепресиви биле вклучени во клинички испитувања и не биле забележани клинички значајни интеракции.

Комбинацијата на литиум и окскарбазепин може да предизвика зголемена невротоксичност.

4.6. Плодност, бременост и лактација

Жени на репродуктивна возраст и мерки за контрацепција
Окскарбазепин може да предизвика неуспех на терапевтичниот ефект на пероралните контрацептивни лекови кои содржат етинилестрадиол (EE) и левоноргестрел (LNG) (видете дел 4.4 и 4.5). За време на лекувањето со окскарбазепин, жените на



репродуктивна возраст треба да се советуваат да користат високо ефикасна контрацепција (по можност не-хормонска, на пример, интраутерини импланти).

Бременост

Општи ризици поврзани со епилепсија и антиепилептични лекови

Кај лекуваната популација, при комбинирана терапија е забележано зголемување на малформациите, особено кога бил вклучен лекот валпроат.

Покрај тоа, ефикасната анти-епилептична терапија не смее да биде прекината, бидејќи влошувањето на болеста е штетно и за мајката и за фетусот.

Ризик поврзан со окскарбазепин

Постои умерено количество на податоци за бремени жени (резултати за 300-1000 бремености). Сепак, податоците за окскарбазепин поврзани со вродени малформации се ограничени. Не постои зголемување на вкупната стапка на малформации со окскарбазепин во споредба со стапката забележана кај општата популација (2% - 3%). Сепак, со ова количество на податоци, не може целосно да се исклучи умерен тератоген ризик.

Податоци кои треба да се земат предвид:

- Ако жените кои земаат окскарбазепин забременат или планираат да забременат, употребата на овој лек треба внимателно да се преиспита. Треба да се дадат минимални ефективни дози и секогаш кога е можно да се даде предност на монотерапијата, барем во текот на првите три месеци од бременоста.
- За време на бременоста, не смее да се прекинува ефикасната антиепилептична терапија со окскарбазепин, бидејќи влошувањето на болеста е штетно и за мајката и за фетусот.

Следење и превенција:

Некои антиепилептични лекови може да предизвикаат недостаток на фолна киселина, што е можна причина која придонесува за абнормалност на фетусот. Се препорачува земање на фолна киселина како додаток во исхраната пред и за време на бременоста. Бидејќи ефикасноста на употребата на фолна киселина како додаток во исхраната не е докажана, треба да се понуди специфична преднатална дијагноза дури и за жени на дополнително лекување со фолна киселина.

Податоците од ограничен број жени покажуваат дека плазматските нивоа на активниот метаболит на окскарбазепин, 10-монохидроксид дериват (MHD), може постепено да се намалат за време на бременоста. Се препорачува клиничкиот одговор внимателно да се следи кај жени кои примаат терапија со окскарбазепин за време на бременоста за да се осигури дека се одржува соодветна контрола на нападите. Треба да се земе предвид одредувањето на промените во концентрациите на MHD во плазмата. Доколку дозите се зголемени за време на бременоста, исто така, може да се размисли за следење на постпарталните нивоа на MHD во плазмата.

Кај новороденчиња:

Нарушувања во крвавењето се пријавени кај новороденчиња на терапија со антиепилептични лекови кои се хепатални индуктори. Како мерка за претпазливост, во текот на последните неколку недели од бременоста на мајката треба да се дава K₁-витамин. Овој витамин треба да му се дава и на новороденчето.



Доење

Окскарбазепин и неговиот активен метаболит (MHD) се излачуваат во мајчиното млеко. Соодносот на нивната концентрација во млеко/плазма изнесува 0,5. Ефектите врз новороденчиња изложени на окскарбазепин по овој пат не се познати. Затоа, окскарбазепин не треба да се користи за време на доење.

Плодност

Нема податоци за плодноста кај луѓе.

Кај стаорци, окскарбазепин немал ефекти врз плодноста. Ефектите врз репродуктивните параметри кај женките стаорци биле забележани кај MHD во дози слични на оние кај луѓето (видете дел 5.3).

4.7. Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

Окскарбазепин има умерено влијание врз способноста за возење и управување со машини. Пријавени се несакани дејства како што се: вртоглавица, поспаност, атаксија, диплопија, заматен вид, нарушувања на видот, хипонатремија и намалено ниво на свест при лекување со окскарбазепин (за комплетна листа на несакани дејства, видете дел 4.8), особено на почетокот на лекувањето или во текот на прилагодувањата на дозата (почесто за време на фазата на титрација). Затоа, пациентите треба да бидат внимателни при управување со моторно возило или при ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Најчесто пријавени несакани дејства се поспаност, главоболка, вртоглавица, диплопија, гадење, повраќање и замор кои се јавуваат кај повеќе од 10% од пациентите.

Безбедносниот профил се темели на несакани дејства од клинички испитувања за кои е оценето дека се поврзани со окскарбазепин. Покрај тоа, биле земени предвид клинички значајните пријави на несакани искуства од именуваните програми за пациенти и од искуството по пуштање на лекот во промет.

Несаканите реакции (табела 1) се наведени по класа на органски системи според MedRA.

Во рамките на секоја класа на органски систем, несаканите реакции се подредени според зачестеноста, при што најчестите се први. Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите дејства се прикажани по редослед од најсериозни кон помалку сериозни. Покрај тоа, соодветната категорија на зачестеност, користејќи ја следната конвенција (CIOMS III), исто така, е предвидена за секое несакано дејство: многу чести ($\geq 1/10$); чести (од $\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести (од $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки (од $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$); непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1 Несакани дејства

Нарушување на крвта и лимфниот систем	
Помалку чести	Леукопенија
Многу ретки	Тромбоцитопенија



Ретки	намалена функција на коскената срцевина, апластична анемија, агранулоцитоза, панцитопенија, неутропенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Многу ретки	Пречувствителност [#]
Ретки	Анафилактични реакции
Ендокринолошки нарушувања	
Чести	Зголемување на телесната тежина
Помалку чести	Хипотироидизам
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Чести	Хипонатремија [†]
Ретки	Синдром сличен на несоодветна АДН секреција со знаци и симптоми на летаргија, гадење, вртоглавица, намалување на серумска (крвна) осмоалност, повраќање, главоболка, конфузна состојба или други невролошки знаци и симптоми
Психијатриски нарушувања	
Чести	Возбуда (пр. нервоза), емотивна лабилност, конфузна состојба, депресија, апатија
Нарушувања на нервниот систем	
Многу чести	Поспаност, главоболка, вртоглавица
Чести	Атаксија, тремор, нистагмус, нарушување на внимание, амнезија, нарушувања на говор (вклучувајќи дизартрија); почести за време на титрација на дозата на окскарбазепин
Нарушување на очите	
Многу чести	Диплопија
Чести	Заматен вид, нарушување на видот
Нарушувања на уво и лабиринт	
Чести	Вртоглавица
Срцеви нарушувања	
Многу ретки	Атриовентрикуларен блок, аритмија
Васкуларни нарушувања	
Помалку чести	Хипертензија
Дигестивни нарушувања	

Многу чести	Повраќање, гадење
Чести	Дијареја, абдоминална болка, констипација
Многу ретки	Панкреатитис и/или пораст на вредностите за липаза и/или амилаза
Нарушувања на црн дроб и жолчка	
Многу ретки	Хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Чести	Осип, алопеција, акни
Помалку чести	Уртикарија
Ретки	Осип предизвикан од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)
Многу ретки	Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром), ангиоедем, мултиформен еритем (видете дел 4.4).
Нарушувања на мускулоскелетниот систем, сврзното ткиво и коските	
Многу ретки	Системски лупус еритематозус
Ретки	Забележани се случаи на намалена минерална густина на коските, остеопенија, остеопороза и фрактури кај пациенти на долготрајна терапија со окскарбазепин. Не е утврден механизмот со кој окскарбазепин влијае врз метаболизмот на коските.
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација	
Многу чести	Замор
Чести	Астенија
Испитувања	
Помалку чести	Покачени хепатални ензими, покачена алкална фосфатаза во крвта
Ретки	Намалување на Т4 (со нејасно клиничко значење)
Повреда, труење и процедурални компликации	
Помалку чести	Над

Опис на избрани несакани реакции



[#]Пречувствителноста (вклучувајќи повеќеорганска пречувствителност) се карактеризира со особини како што се осип, треска. Можат да бидат подложени други органи или системи како што се крвта и лимфниот систем (на пример, еозинофилија, тромбоцитопенија, леукопенија, лимфаденопатија, спленомегалија), црн дроб (на пр. хепатитис, тестови за абнормална функција на црниот дроб), мускули и зглобови (на пример, оток на зглобовите, мијалгија, артралгија), нервен систем (на пр. хепатална енцефалопатија), бубрези (пр. ренална инсуфициенција, интерстициски нефритис, протеинурија), бели дробови (на пр., белодробен едем, астма, бронхоспазми, интерстициска белодробна болест, диспнеја), ангиоедем.

[†]Нивоа на серумски натриум под 125 mmol/L биле забележани кај 2,7% од испитаните пациенти лекувани со окскарбазепин со честа појава (видете дел 4.4). Во повеќето случаи, хипонатремијата е асимптоматска и не бара прилагодување на терапијата. Многу ретко, хипонатремијата е поврзана со знаци и симптоми како што се напади, енцефалопатија, намалено ниво на свест, конфузија, (видете, исто така, нарушувања на нервниот систем за повеќе несакани дејства), нарушувања на видот (на пример, заматен вид), хипотироидизам, повраќање и гадење. Ниски нивоа на серумски натриум генерално се појавиле во текот на првите 3 месеци од лекувањето со окскарбазепин, иако имало пациенти кои прво развиле серумско ниво на натриум < 125 mmol/L по повеќе од 1 година од започнувањето на терапијата (видете дел 4.4).

Детска популација

Општо земено, безбедносниот профил кај децата бил сличен на оној забележан кај возрасната популација (видете дел 5.1).

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Пријавени се изолирани случаи на предозирање. Максималната земена доза изнесувала околу 48000 mg.

Симптоми

Рамнотежна состојба на електролити и течности: хипонатремија.

Нарушувања на очите: диплопија, миоза, заматен вид.

Дигестивни нарушувања: гадење, повраќање, хиперкинезија.

Општи нарушувања и состојби на местото на примена: замор.

Испитувања: респираторна депресија, продолжување на QTc.

Нарушувања на нервниот систем: поспаност и сомноленција, вртоглавица, атаксија и нистагмус, тремор, нарушувања во координацијата (абнормална координација), конвулзија, главоболка, кома, губење на свеста, дискинезија.

Психијатриски нарушувања: агresiја, возбуда, конфузна состојба.

Васкуларни нарушувања: хипотензија.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања: диспнеја.



Лекување

Не постои специфичен антидот. Согласно потребите, треба да се примени симптоматско лекување и терапија за одржување на виталните функции. Треба да се размисли за отстранување на лекот од организмот со гастрична лаважа и/или инактивација со примена на активен јаглен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антиепилептици, АТС код: N03AF02

Фармакодинамски ефекти

Фармаколошката активност на окскарбазепин првенствено се одвива преку неговиот метаболит (MHD) (видете дел 5.2). Се смета дека механизмот на дејство на окскарбазепин и MHD главно се темели на блокада на натриумови канали чувствителни на напон, што доведува до стабилизирање на хиперексцитираните нервни мембрани, инхибиција на повторливо отпуштање на сигнали од невронтот и намалување на ширењето на синаптичките импулси. Покрај тоа, зголемената спроводливост на калиумот и модулацијата на високонапонските активирани калциумови канали, исто така, може да придонесат за антиконвулзивните ефекти. Не се забележани значајни интеракции со мозочните невротрансмитерски или модулаторни рецепторни места.

Окскарбазепин и неговиот активен метаболит (MHD) се моќни и ефикасни антиконвулзиви кај животните. Тие ги штителе глодарите од генерализирани тонично-клонични и во помала мера, клонични напади и ја укинале или ја намалиле зачестеноста на хронично повторувачки парцијални напади кај резус мајмуните со алуминиумски импланти. Не била забележана подносливост (т.е. слабеење на антиконвулзивната активност) на тонично-клонични напади кога глупци и стаорци биле лекувани секојдневно во тек на 5 дена со окскарбазепин или во тек на 4 недели со MHD.

Во Индија било спроведено перспективно, отворено, мултицентрично, не-компаративно, 24-неделно опсервациско испитување по пуштање на лекот во промет. Од испитуваната популација од 816 пациенти, 256 педијатриски пациенти (1 месец до 19 години) со генерализирани тонично-клонични напади (секундарни или примарни) биле лекувани со монотерапија со окскарбазепин. Почетната доза на окскарбазепин кај сите пациенти > 6 години била 8 - 10 mg/kg/ден дадена во две поделени дози. За 27 пациенти на возраст од 1 месец до 6 години, опсегот на почетна доза изнесувал 4,62 - 27,27 mg/kg/ден и 4,29-30,00 mg/kg/ден за доза за одржување. Примарната крајна точка била намалување на зачестеноста на напади од основната вредност во 24-та недела. Во возрастната група од 1 месец до 6 години (n = 27) бројот на напади се променил од 1 [опсег] [1-12] до 0 [0-2], во групата на возраст од 7 години до 12 години (n=77), зачестеноста се променила од 1 [1-22] до 0 [0-1] и во групата на возраст од 13 години до 19 години (n = 152), зачестеноста се променила од 1 [1-32] до 0 [0-3]. Не биле утврдени специфични безбедносни проблеми кај педијатриските пациенти. Податоците кои поддржуваат придобивка/ризик од испитувањето за деца на возраст под 6 години се недоволни (видете дел 4.2).

Според податоците од рандомизирани контролирани испитувања, не се препорачува употреба на окскарбазепин кај деца на возраст под 6 години, бидејќи безбедноста и ефикасноста не биле соодветно докажани (видете дел 4.2).

Педијатриска популација

Биле спроведени две рандомизирани, дозно-контролирани испитувања за ефикасност (Испитување 2339 и Испитување 2340) со залепени оценувачи кај педијатриски пациенти на возраст од 1 месец до < 17 години ($n = 31$ пациент на возраст од 6 до <17 години; $n = 189$ пациенти на возраст < 6 години). Покрај тоа, биле спроведени голем број отворени испитувања во кои биле вклучени деца. Општо земено, безбедносниот профил на окскарбазепин кај помлади деца (< 6 години) бил сличен на оној кај постарите деца (≥ 6 години). Сепак, во некои испитувања кај помлади деца (< 4 години) и постари деца (≥ 4 години), е забележана ≥ 5 -пати поголема разлика во процентот на пациенти со конвулзии (7,9%, наспроти 1,0%, соодветно) и статус епилептикус (5% наспроти 1%, соодветно).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална примена на окскарбазепин, тој целосно се апсорбира и екстензивно се метаболизира до неговиот фармаколошки активен метаболит (MHD).

По примена на единечна доза од 600 mg окскарбазепин кај здрави машки доброволци на гладно, средната вредност C_{max} на MHD била $34 \mu\text{mol/L}$, со соодветно средно t_{max} од 4,5 часа.

Во едно испитување на односот внес/излез кај луѓе, само 2% од вкупната радиоактивност во плазмата се должеле на непроменет окскарбазепин, околу 70% се должеле на MHD, а остатокот се припишува на помалку важни секундарни метаболити кои биле брзо елиминирани.

Храната немала влијание врз брзината и степенот на апсорпција на окскарбазепин, затоа, тој може да се зема со или без храна.

Дистрибуција

Привидниот волумен на дистрибуција на MHD е 49 литри.

Околу 40% од MHD се врзува за серумските протеини, главно за албумин. Врзувањето било независно од серумската концентрација во рамките на терапевтски значаен опсег. Окскарбазепин и MHD не се врзуваат за алфа-1-кисел гликопротеин.

Окскарбазепин и MHD преминуваат низ плацентата. Во еден случај, концентрациите на MHD во плазмата на новороденчето и мајката биле слични.

Биотрансформација

Окскарбазепин брзо се редуцира од страна на цитозолни ензими во црниот дроб до MHD, што е првенствено одговорно за фармаколошкиот ефект. MHD понатаму се метаболизира по пат на конјугација со глукуронска киселина. Мали количества (4% од дозата) оксидираат во фармаколошки неактивен метаболит (10, 11-дихидроксидериват, DHD).

Елиминација

Окскарбазепин се ослободува од телото главно во форма на метаболити кои претежно се излучуваат преку бубрезите. Повеќе од 95% од дозата се појавува во урината, со



помалку од 1% како непроменет окскарбазепин. Помалку од 4% од дадената доза се елиминира преку фецес. Околу 80% од дозата се излачува во урината или како глюкурониди на MHD (49%) или како непроменет MHD (27%), додека неактивниот DHD учествува со околу 3%, а конјугатите на окскарбазепин учествуваат со 13% од дозата.

Окскарбазепин брзо се елиминира од плазмата со привиден полуживот помеѓу 1,3 и 2,3 часа. Спротивно на тоа, привидниот плазматски полуживот на MHD во просек изнесувал $9,3 \pm 1,8$ часа.

Пропорционалност на дозата

Кај пациенти се постигнуваат рамнотежни концентрации на MHD во плазмата во рок од 2 до 3 дена кога окскарбазепин се дава двапати на ден. Во стабилна состојба, фармакокинетиката на MHD е линеарна и покажува пропорционалност на дозата во опсег на доза од 300 до 2400 mg/ден.

Посебни популации

Пациенти со хепатално нарушување

Фармакокинетиката и метаболизмот на окскарбазепин и MHD биле проценети кај здрави доброволци и лица со хепатално нарушување по единечна перорална доза од 900 mg. Благо до умерено хепатално нарушување не влијаело на фармакокинетиката на окскарбазепин и MHD. Окскарбазепин не бил испитуван кај пациенти со тешко хепатално нарушување.

Пациенти со бубрежно нарушување

Постои линеарна врска помеѓу клиренсот на креатинин и реналниот клиренс на MHD. Кога окскарбазепин се дава како единечна доза од 300 mg, кај пациенти со бубрежно нарушување (клиренс на креатинин < 30 mL/min), полуживотот на елиминација на MHD е продолжен за 60% - 90% (од 16 до 19 часа), со двојно зголемување на AUC споредено со возрасни со нормална бубрежна функција (10 часа).

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на окскарбазепин била проценета во клинички испитувања кај педијатриски пациенти кои земале окскарбазепин во дозен опсег од 10 до 60 mg/kg/ден. Клиренсот на MHD прилагоден на телесната тежина се намалува со зголемувањето на возраста и телесната тежина која се приближува на онаа на возрасните. Средниот клиренс прилагоден на телесната тежина кај деца на возраст од 4 до 12 години е приближно 40% повисок од оној кај возрасните. Затоа, изложеноста на MHD кај овие деца се очекува да биде околу две третини од онаа кај возрасните кога се лекувани со слична доза прилагодена на телесната тежина. Со зголемување на телесната тежина, кај пациенти на возраст од 13 години и постари, се очекува клиренсот на MHD прилагоден на телесната тежина да го достигне оној кај возрасните.

Бременост

Податоците од ограничен број жени покажуваат дека нивоата на MHD во плазмата постепено може да се намалат за време на бременоста (видете дел 4.6).

Повозрасни лица

По примена на единечна (300 mg) и повеќекратна доза (600 mg/ден) на окскарбазепин кај постари пациенти (60 - 82 години), максималните концентрации во плазмата и AUC



вредностите на MHD биле 30% - 60% повисоки отколку кај помладите пациенти (18 - 32 години). Споредбите на клиренсот на креатинин кај младите и повозрасни пациенти укажуваат дека разликата се должи на намалување на клиренсот на креатинин поврзано со возраста. Не се потребни посебни препораки за дозирање, бидејќи терапевтските дози се индивидуално прилагодени.

Пол

Не се забележани фармакокинетски разлики поврзани со полот кај деца, возрасни или повозрасни пациенти.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето според испитувања за безбедносна фармакологија и генотоксичност со окскарбазепин и фармаколошки активниот метаболит, монохидрокси дериват (MHD). Знаци на нефротоксичност се забележани во испитувања за токсичност на повторени дози кај стаорци, но не и во испитувања на кучиња или глвци.

Имунотоксичност

Имуностимулаторните тестови кај глвци покажале дека MHD (и во помала мера окскарбазепин) може да предизвика одложена пречувствителност.

Мутагеност

Окскарбазепин ја зголемил појавата на мутација во еден Амес-тест *ин витро* во отсуство на метаболична активација кај еден од пет бактериски соеви. Окскарбазепин и MHD предизвикале покачувања на хромозомските аберации и/или полиплоиди во анализите на јајници на кинески хрчак *ин витро*, во отсуство на метаболично активирање. MHD бил негативен во Амес-тестот и не била откриена никаква мутагена или кластогена активност со окскарбазепин или MHD кај клетките V79 на кинески хрчак *ин витро*. И окскарбазепин и MHD биле негативни за кластогени или анеутени ефекти (создавање микронуклеус) во *ин vivo* тест на коскена срцевина кај стаорци.

Репродуктивна токсичност

Кај стаорци, плодноста кај двата пола не била под влијание на окскарбазепин при перорални дози до 150 mg/kg/ден, при кои не постои безбедносна маргина. Било забележано нарушување на половата цикличност и намален број на *corpora lutea*, имплантации и живи ембриони кај женки на животни за MHD при дози слични на оние кај луѓето (видете дел 4.6).

Стандардните испитувања на репродуктивна токсичност кај глодарите и зајациите откриле ефекти како што се зголемување на инциденцијата на ембрио-фетална смртност и/или извесно доцнење во антенаталниот и/или постнаталниот раст на потомството при нивоа на дози токсични за мајките. Во едно од осум испитувања на ембрио-фетална токсичност, кои биле спроведени со окскарбазепин или MHD, при дози кои, исто така, предизвикале токсичност кај мајката, имало пораст на малформации на фетусот кај стаорците (видете дел 4.6).

Карциногеност

Во испитувањата за карциногеност, кај лекуваните животни биле индуцирани тумори на црниот дроб (стаорци и глвци), тестикуларните и грануларните клетки на женскиот генитален тракт (стаорци). Појавата на тумори на црниот дроб најверојатно е



последица на индукција на хепатални микросомални ензими; индуктивен ефект кој, иако не може да се исклучи, е слаб или отсутен кај пациенти лекувани со окскарбазепин. Тестикуларните тумори можеби биле индуцирани од покачени концентрации на лутеинизирачки хормон. Поради отсутството на таков пораст кај луѓето, се смета дека овие тумори немаат клиничко значење. Забележано е дозно-поврзано зголемување на инциденцијата на тумори на грануларни клетки на женскиот генитален тракт (цервиксот и вагината) во испитување на карциногеност кај стаорци со МНД. Овие ефекти се појавиле на нивоа на изложеност споредливи со очекуваната клиничка изложеност. Механизмот на развој на овие тумори не е целосно разјаснет, но би можел да се поврзе со зголемени нивоа на естрадиол што се специфични за стаорци. Клиничката важност на овие тумори е сè уште непозната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Список на ексципиенси:

Јадро:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
кросповидон
повидон
микрокристална целулоза
натриум скробогликолат, тип А
силициум диоксид, колоиден, безводен
магнезиум стеарат.

Обвивка:

хипромелоза
макрогол 6000
макрогол 400
титаниум диоксид (E171)
железо оксид, жолт (E172)
„Sunset yellow“ (E110).

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 25°C.

6.5 Пакување

Оксалепт 300 mg филм-обложени таблети; 50 филм-обложени таблети во просирен (PVC/PVDC//Al) блистер, во кутија.
Оксалепт 600 mg филм-обложени таблети; 50 филм-обложени таблети во просирен (PVC/PVDC//Al) блистер, во кутија.



6.6 Упатства за отстранување

Нема посебни мерки за отстранување.

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Оксалепт 300 mg филм-обложена таблета: 11-2657/4

Оксалепт 600 mg филм-обложена таблета: 11-2658/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2022 година



