

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тевалептин 300 mg филмирани таблетки  
Tevaliptin 300 mg film-coated tablets

Тевалептин 600 mg филмирани таблетки  
Tevaliptin 600 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050281182
Разрешение №	BG-ИДМР-7 48136-7
Одобрение №	14-08-2019

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg или 600 mg окскарбазепин (*oxcarbazepine*).

#### Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 300 mg съдържа 17,50 mg лактоза монохидрат и 0,032 сънсет жълто алуминиев лак (E110).

Всяка филмирана таблетка от 600 mg съдържа 35,00 mg лактоза монохидрат и 0,065 mg сънсет жълто алуминиев лак (E110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Тевалептин 300 mg филмирани таблетки

Жълти до тъмножълти, продълговати филмирани таблетки. Едната страна на таблетката е разделена наполовина с делителна черта и с вдлъбнато релефно означение "9" от едната страна и с "3" от другата. Другата страна на таблетката е разделена наполовина с делителна черта и с вдлъбнато релефно означение "72" от едната страна и с "82" от другата.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Тевалептин 600 mg филмирани таблетки

Жълти до тъмножълти, продълговати филмирани таблетки. Едната страна на таблетката е разделена наполовина с делителна черта и с вдлъбнато релефно означение "9" от едната страна и с "3" от другата. Другата страна на таблетката е разделена наполовина с делителна черта и с вдлъбнато релефно означение "72" от едната страна и с "83" от другата.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Тевалептин е показан за лечение на парциални припадъци със или без вторично 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**

### Дозировка

При монотерапия или като допълнителна терапия, лечението с окскарбазепин се започва с клинично ефективна доза, която е разделена на 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 на пациента с антиепилептичен лекарствен продукт се повишава, може да е необходимо дозата на придружаващия антиепилептичен продукт(и) да се редуцира и/или дозата на окскарбазепин да се повишава по-бавно (вж. точка 4.5).

### **Терапевтичен лекарствен мониторинг**

Терапевтичният ефект на окскарбазепин се дължи предимно на активния метаболит 10-монохидроксилно производно (МХП) на окскарбазепин (вж. точка 5).

Не е необходимо рутинно мониториране на плазмените нива на окскарбазепин или МХП. Въпреки това, може да бъде полезно в случаи, когато може да се очаква промяна в клирънса на МХП (вж. точка 4.4). При такива ситуации, дозата на окскарбазепин може да бъде променена (въз основа на плазмените нива, измерени 2-4 часа след приема на дозата), за да се поддържа максимална плазмена концентрация на МХП < 35 mg/L.

### Възрастни

#### **Монотерапия**

#### **Препоръчителна начална доза**

Лечението с окскарбазепин трябва да започне с доза от 600 mg дневно (8-10 mg/kg телесно тегло дневно), разделена на 2 отделни дози.

#### **Поддържаща доза**

Ако е клинично необходимо, за постигане на желания клиничен отговор дозата може да се повиши максимум с 600 mg дневно, приблизително на седмични интервали от началната доза.

Терапевтичните ефекти се наблюдават в дози между 600 mg дневно и 2 400 mg дневно.

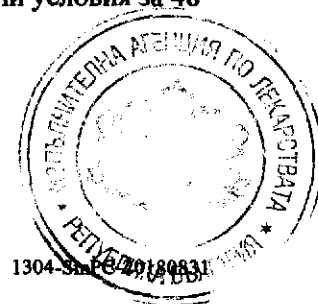
Контролираните клинични проучвания при пациенти, които не се лекуват с антиепилептични лекарствени продукти са показали че 1 200 mg дневно е ефективна доза; все пак е било установено, че доза от 2 400 mg дневно е ефективна при рефрактерни пациенти, които преминават от лечение с друг антиепилептичен лекарствен продукт към монотерапия с окскарбазепин.

#### **Максимална препоръчителна доза**

Повишаване на дозата до 2 400 mg е било постигнато в контролирани болнични условия за 48 часа.

#### **Допълнителна терапия**

#### **Препоръчителна начална доза**



Лечението с окскарбазепин трябва да започне с доза от 600 mg дневно (8-10 mg/kg телесно тегло дневно) разделена на 2 отделни дози.

#### **Поддържаща доза**

Ако е клинично необходимо, за постигане на желания клиничен отговор дозата може да се повиши максимум със 600 mg дневно, през приблизително седмични интервали от началната доза. Терапевтичен отговор се наблюдава в дози между 600 mg дневно и 2 400 mg дневно.

#### **Максимална препоръчителна доза**

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

#### **Старческа възраст (65 и повече години)**

Няма специални препоръки за дозировката при пациенти в старческа възраст, тъй като терапевтичните дози се адаптират индивидуално. Адаптиране на дозата се налага при пациенти в старческа възраст с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. "Пациенти с бъбречно увреждане"). При пациенти с риск от хипонатриемия е необходимо внимателно проследяване на нивата на натрия, вижте точка 4.4.

#### **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 при пациенти с тежко увреждане е необходимо повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### **Бъбречно увреждане**

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

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

#### **Педиатрична популация**

##### **Препоръчителна начална доза**

При монотерапия и като допълнителна терапия, окскарбазепин трябва да се започва в доза от 8-10 mg/kg телесно тегло дневно, разделен в две отделни дози.

##### **Поддържаща доза**

В проучванията за допълващо лечение, поддържаща доза от 30-46 mg/kg телесно тегло дневно, достигната за период от 2 седмици показва ефективност и се понася добре от деца. Терапевтичните ефекти са били наблюдавани със средна поддържаща доза от приблизително 30 mg/kg телесно тегло дневно.

##### **Максимална препоръчителна доза**

Ако е клинично необходимо, за постигане на желания клиничен отговор (вж. точка 5.2), дозата може да се повишава максимум с 10 mg/kg телесно тегло дневно през приблизително седмични интервали от началната доза, до максимална доза от 46 mg/kg телесно тегло дневно. Безопасността и ефикасността са били оценени в контролирани клинични проучвания, включващи приблизително 230 деца на възраст под 6 години (до 1 месец). Окскарбазепин не се препоръчва за употреба 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 изследвани в клинични проучвания в съответната възрастова група. Все пак, когато е подходящо трябва да се обмислят по-ниски начални дози.

#### Начин на приложение

Таблетките имат делителна черта и могат да бъдат разделени на две половинки, за да могат да се преглътнат по-лесно от пациента. Въпреки това таблетката не може да бъде разделена на две равни дози. За деца, които не могат да преглъщат таблетки или в случаите, когато необходимата доза не може да се приложи с използване на таблетки, са налични други дозировки и фармацевтични форми.

Оскарбазепин може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, към есликарбазепин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Свръхчувствителност

В постмаркетинговия период са 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 съобщавани при пациенти получили първа или последващи дози окскарбазепин. Ако пациентът развие тези реакции след лечение с окскарбазепин, лекарството трябва да се спре и да започне алтернативно лечение.

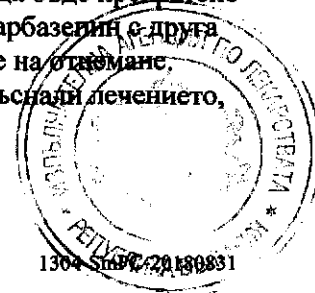
Пациенти, които са показали реакции на свръхчувствителност към карбамазепин трябва да бъдат информирани, че около 25-30% от тези пациенти могат да получат реакции на свръхчувствителност (напр. тежки кожни реакции) с окскарбазепин (вж. точка 4.8).

При пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към карбамазепин може да се появят реакции на свръхчувствителност, включващи мултиорганни реакции на свръхчувствителност. Такива реакции може 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, лечението с окскарбазепин трябва да бъде прекратено незабавно.

#### Кожни ефекти

Много рядко при употребата на окскарбазепин са 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 може да са животозастрашаващи, 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. Докладвани няколко изолирани случаи на рецидив на тежка кожна реакция, когато терапията с окскарбазепин е била подновена. Пациенти, които развиват кожна реакция с окскарбазепин, трябва да бъдат внимателно прегледани и освен ако обривът категорично не е свързан с лекарството, лечението с окскарбазепин трябва да бъде прекратено незабавно. При спиране на лечението, трябва да се обмисли замяна на окскарбазепин с друга антиепилептична лекарствена терапия, за да се избегнат гърчове вследствие на отнемане. Оскарбазепин не трябва да се започва отново при пациенти, които са прекъснали лечението, поради реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

#### HLA-B\*1502 алел при китайски, тайлански и други азиатски популации



HLA-B\*1502 при лица с азиатски произход от Китай и Тайланд е показал връзка с риска от развитие на тежки кожни реакции, известни като синдром на Stevens-Johnson по време на лечение с карбамазепин. Химичната структура на окскарбазепин е сходна с тази на карбамазепин и е възможно пациентите, които са позитивни за HLA-B\*1502 също да са с риск за SJS след лечение с окскарбазепин. Съществуват данни, които подсказват, че за окскарбазепин съществува такава асоциация. Превалирането на HLA-B\*1502 носителите е около 10% в китайските и тайланските популации. Когато е възможно тези пациенти трябва да се скринират за алел HLA-B\*1502 преди започване на лечение с карбамазепин или химично свързани активни вещества. Ако пациентите с такъв произход са изследвани и са положителни за HLA-B\*1502 алел, окскарбазепин може да се прилага само в случаите когато липсва друга терапевтична възможност.

Поради превалиране на този алел в други азиатски популации (напр. повече от 15% във филипинските и малазийските), може да се обмисли генетично изследване на рисковите популации за наличието на HLA-B\*1502.

Превалирането на HLA-B\*1502 алела е незначителна при напр. поколенията на указаните европейски, африкански, испански популации и при японските и корейските (<1%).

Алелните честоти се отнасят до процента от хромозомите в популацията, която носи специфичния алел. Тъй като човек има две копия от всяка хромозома, но само едно копие от HLA-B\*1502 алела, то може да бъде достатъчно да се повиши риска от SJS процентът от пациентите, които са изложени на риск е приблизително два пъти алелната честота.

#### HLA-B\*3101 алел – европейско поколение и японски популации

Съществуват данни, които предполагат че HLA-B\*3101 е асоцииран с повишен риск от появата на свързани с карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включващи SJS, TEN, лекарствен обрив с еозинофилия (Drug rash with eosinophilia (DRESS)) или по-малко тежка остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив (вж. точка 4.8) при хора от европейско поколение и японци.

Честотата на HLA-B\*3101 алела варира широко между отделните етнически популации. HLA-B\*3101 алела има честота от 2 до 5% в европейската популация и около 10% в японската популация.

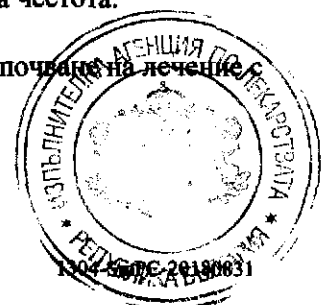
Наличието на HLA-B\*3101 алела може да повиши риска от свързани с карбамазепин кожни реакции (предимно не много тежки) с 5,0% в общата популация до 26,0% сред индивиди с европейски произход, докато неговото отсъствие може да намали риска от 5,0% на 3,8%.

#### HLA-A\*3101 с друг произход

Честотата на този алел е по-ниска от 5% в мнозинството на Австралийски, Азиатски, Африкански и Северноамерикански популации с някои изключения в рамките от 5 до 12%. Честотата над 15% е установена в някои етнически групи в Южна Америка (Аржентина и Бразилия), Северна Америка (САЩ Навахо и Суикси и Мексико Сери от Сонора) и Южна Индия (Тамил Наду) и между 10% до 15% в други местни етноси в същите тези региони.

Алелните честоти се отнасят до процента от хромозомите в популацията, която носи специфичния алел. Тъй като човек има две копия от всяка хромозома, но само едно копие от HLA-B\*1502 алела, то може да бъде достатъчно да се повиши риска от SJS процентът от пациентите, които са изложени на риск е приблизително два пъти алелната честота.

Данните, които подкрепят препоръката за HLA-B\*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин или химично свързани съединения са недостатъчни.



При пациенти от европейско поколение или японски произход е известно, че при наличие на HLA-B\*3101 алел, употребата на карбамазепин или химично свързани съединения може да се обърне относно това дали ползите надвишават риска.

#### Ограничения на генетичния скрининг

Резултатите от генетичния скрининг никога не трябва да заместват подходящата клинична бдителност и грижовно отношение към пациента. Много азиатски пациенти положителни за HLA-B\*1502 и лекувани с ТЕВАЛЕПТИН няма да развият SJS/TEN, и пациенти отрицателни за HLA-B\*1502 от всеки етнос все пак може да развият SJS/TEN. Същото се отнася за HLA-A\*3101 по отношение на риска от SJS, TEN, DRESS, AGEP или макулопапулозен обрив. Появата на тези сериозни кожни нежелани реакции и свързаната с тях заболеваемост, поради други възможни фактори като например дозировка на други антиепилептични лекарства, придържане към терапията, съпътстващи лечения, съпътстващи заболявания и ниво на дерматологичния скрининг, не е изследвана.

#### Информация за медицинските специалисти

Ако е проведен тест за наличие на HLA-B\*1502 алела се препоръчва високо селективно "типизиране на HLA-B\*1502" алела. Тестът е положителен, ако се откриват един или два HLA-B\*1502 алели и отрицателен, ако не се откриват HLA-B\*1502 алели. По същия начин ако е проведен тест за наличие на HLA-A\*3101 алела, се препоръчва високо селективно "типизиране на HLA-A\*3101" алела. Тестът е положителен, ако се откриват един или два HLA-A\*3101 алела и отрицателен, ако не се откриват HLA-A\*3101 алела.

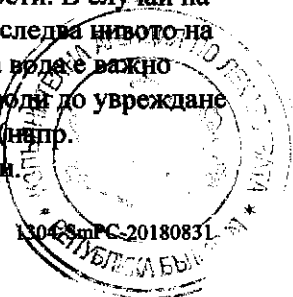
#### Риск от влошаване на гърчовете

Съобщава се риск от влошаване на гърчовете при прием на ТЕВАЛЕПТИН. Рискът от влошаване на гърчовете се наблюдава особено при деца, но може да настъпи и при възрастни. В случай на влошаване на гърчовете, приемът на ТЕВАЛЕПТИН трябва да бъде преустановен.

#### 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 проучвания показва, че серумните нива на натрий се възстановяват до нормалните при намаляване на дозата на окскарбазепин, спиране на лечението или ако пациентът е бил лекуван консервативно (напр. ограничен прием на течности). При пациенти с предшестващи бъбречни състояния свързани с ниско ниво на натрий (напр. синдром, подобен на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон) или при пациенти, лекувани едновременно и с понижавачи натрия лекарствени продукти (напр. диуретици, дезмопресин), както и с НСПВС (напр. индометацин), серумните нива на натрий 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 лечение с окскарбазепин, които започват да използват лекарствени продукти за понижаване нивата на натрий, 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 нивото на серумния натрий. При други пациенти, нивото на серумния натрий може да е било измерено 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 задържането 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, ограничаване приема на вода е важно средство за противодействие. Тъй като окскарбазепин в много редки случаи води до увреждане на сърдечната проводимост, пациенти с предшестващи проводни нарушения (напр. атриовентрикуларен блок, аритмия) трябва да бъдат внимателно проследявани.



### Хипотиреоидизъм

Хипотиреоидизмът е нежелана лекарствена реакция (с “неизвестна” честота, виж точка 4.8) на окскарбазепин. Като се има предвид важността на тиреоидните хормони в развитието на децата след раждането, се препоръчва провеждането на тест за функцията на щитовидната жлеза по време на лечението с ТЕВАЛЕПТИН в детска възраст.

### Чернодробна функция

Съобщени са много редки случаи на хепатит, които най-често са приключили благоприятно. Когато се подозира чернодробно събитие, трябва да се оцени чернодробната функция и да се обмисли прекратяване на лечението с окскарбазепин. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точки 4.2 и 5.2).

### Бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 mL/min), трябва да се подхожда с повишено внимание по време на лечението с ТЕВАЛЕПТИН, особено по отношение на началната доза и на повишаване на дозата. Може да се обмисли мониториране на плазменото ниво на МХП (виж точка 4.2 и 5.2).

### 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 е данни за потискане на костния мозък.

### Суицидно поведение

При пациенти лекувани с антиепилептични продукти, за много индикации са били докладвани суицидни идеации и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания с антиепилептични лекарства е показал леко повишен риск от суицидни идеации и поведение. Механизмът на възникване на този риск е неизвестен, а наличните данни не изключват 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.

### Хормонални контрацептиви

Жените детородна възраст трябва да бъдат предупредени, че едновременната употреба на окскарбазепин и хормонални контрацептиви може да направи този тип контрацепция неефективна (вж. точка 4.5). При лечение с окскарбазепин се препоръчва използване на допълнителни нехормонални средства за предпазване от бременност.

### Алкохол

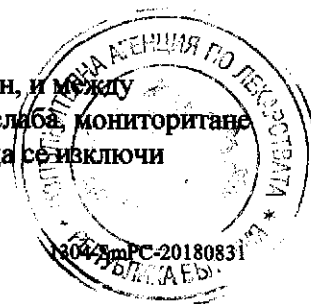
Поради възможни допълнителни седативни ефекти, при комбиниран прием на алкохол и окскарбазепин е необходима предпазливост.

### Отнемане

Както всички антиепилептични лекарствени продукти, лечението с окскарбазепин трябва да се спира постепенно, за да се намали вероятността за зачестяване на гърчовете.

### Мониториране на плазмените нива

Въпреки, че корелацията между дозата и плазмените нива на окскарбазепин, и между плазмените нива и клиничната ефективност или поносимостта е по-скоро слаба, мониториране на плазменото ниво на МХП може да бъде от полза в следните случаи, за да се изключи



непридържане към терапията или в случай, когато може да се очаква промяна в клирънса на МХП, в това число:

- промяна на бъбречната функция (виж бъбречно увреждане в точка 4.2).
- бременност (виж точка 4.6 и 5).
- едновременна употреба с лекарствени продукти, индуктори на чернодробните ензими (виж точка 4.5).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ензимна индукция

Окскарбазепин и неговия фармакологично активен метаболит (монохидрокси дериват, МНД) са слаби индуктори *in vitro* и *in vivo* на цитохром Р450 ензимите СYP3A4 и СYP3A5, отговорни за метаболизма на много голям брой лекарства, 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 МНД са слаби индуктори на UDP-глюкуронил трансферазите (ефектите върху специфичните ензими в това семейство са неизвестни). Затова *in vitro* окскарбазепин и МНД 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 лечението с окскарбазепин бъде прекратено, 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:** установено, че окскарбазепин влияе върху двете съставки етинилестрадиол (ЕЕ) и левоноргестрел (ЛНГ) в пероралните контрацептиви. Средната стойност на AUC за ЕЕ 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 СYP2C19. Затова при едновременно приложение на високи дози окскарбазепин и лекарствени продукти, които се метаболизират основно от СYP2C19 (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 (виж 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 проучвания. 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 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	Няма влияние	Няма влияние
Фенобарбитон	14-15% повишение	30-31% понижение
Фенитоин	0-40% повишение	29-35% понижение
Валпроева киселина	Няма влияние	0-18% понижение

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, замаяност и главоболие). 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 автоиндукция.

### Взаимодействия с други лекарствени продукти

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

Взаимодействията между окскарбазепин и MAO-инхибитори са теоретично възможни като се има предвид структурното сходство на окскарбазепин с трицикличните антидепресанти.

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

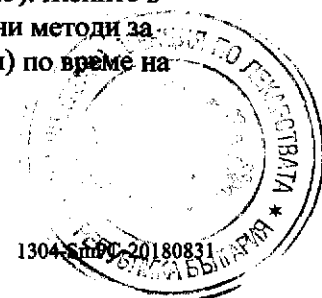
Комбинацията на литий и окскарбазепин може да усилва невротоксичните ефекти.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени в детеродна възраст и контрацептивни мерки

Окскарбазепин може да доведе до липса на терапевтичен ефект на пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (EE) и левоноргестрел (LNG) (вж. точки 4.4 и 4.5). Жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват високо ефективни методи за контрацепция (за предпочитане нехормонални; напр. вътрематочни импланти) по време на лечението с окскарбазепин.

### Бременност



*Общи рискове свързани с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти:*

Сред хората, които са получавали лечение, честотата на малформациите е била по-висока при тези, които са били на множествена терапия и по-конкретно при множествена терапия, включваща валпроат.

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

*Риск свързан с окскарбазепин:*

Има неголям обем данни при бременни жени (за изхода на 300-1 000 случая на бременност). Въпреки това, данните за окскарбазепин, свързани с вродени малформации са ограничени. Няма увеличаване на общия брой малформации с окскарбазепин, в сравнение с честотата, наблюдавана при общата популация (2-3%). Независимо от това, с този обем данни, не може да бъде напълно изключен умерен тератогенен риск.

**Имайте предвид следните данни**

- Ако жени забременеят докато се лекуват с окскарбазепин 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.
- 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.

**Мониториране и профилактика**

Някои антиепилептичните лекарствени продукти може да предизвикат дефицит на фолиева киселина, което е възможна причина за фетална аномалия. Преди и по време на бременност се препоръчва добавяне на фолиева киселина. Тъй като ефикасността на това допълнение не е била установена, на жени които приемат допълнително фолиева киселина трябва да се предложи специфична антенатална диагностика.

Данни получени от ограничен брой жени показват, че плазмените нива на активния метаболит на окскарбазепин, 10-монохидрокси дериват (МХД) може постепенно да се понижат по време на бременността. Препоръчва се клиничния отговор да се проследява внимателно при жени, които приемат окскарбазепин по време на бременността, за да се осигури адекватен контрол на припадъците. Трябва да се вземе предвид определяне на промените на МХД в плазмените концентрации. Ако дозите са се увеличили по време на бременността, следродилните нива на МХД в плазмата също трябва да се мониторира.

**При новородените деца**

Съобщавани са хеморагични нарушения при новородени с антиепилептични лекарства, които са индуктори на чернодробни ензими. Като профилактика по време на последните няколко седмици от бременността и на новороденото трябва да се прилага витамин К<sub>1</sub>.

**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.

**Фертилитет**

Липсват данни за ефекта върху фертилитета при хора.



При плъхове от женски пол, фертилитетът не е повлиян от окскарбазепин. При женски плъхове само при по-високи дози на МХП са наблюдавани минимални ефекти върху репродуктивните показатели (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани реакции като замаяност, сънливост, атаксия, диплопия, замъглено виждане, зрителни нарушения, хипонатриемия и подтиснато съзнание са докладвани при употребата на окскарбазепин (за пълния списък на Нежеланите лекарствени реакции виж точка 4.8), особено при започване на терапия или при промяна на дозировката (по-често при повишаване на дозата). Затова пациентите трябва да проявяват предпазливост при шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

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

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

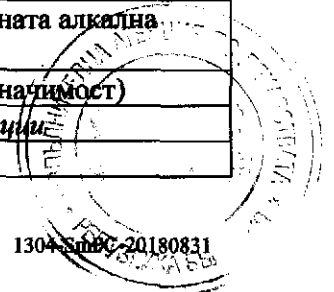
##### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата е била изчислена като се има предвид следната конвенция\*: Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

В рамките на всеки системно-органен клас, нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите нежелани реакции са първи. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
Нечести	Левкопения
Много редки	Тромбоцитопения
Неизвестни	Потискане на костния мозък, апластична анемия, агранулоцитоза, панцитопения, неутропения
<u>Нарушения на имунната система</u>	
Много редки	Свърхчувствителност <sup>#</sup>
С неизвестна честота	Анафилактични реакции
Ендокринни нарушения	
С неизвестна честота	Хипотиреодизъм
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	
Чести	Хипонатриемия
Много редки	Хипонатриемия свързана с белези и симптоми като гърчове, енцефалопатия, депресивно ниво на съзнание, обърканост, (вж. също нарушения на нервната система за допълнителни нежелани реакции), зрителни нарушения (напр. замъглено зрение), хипотиреодизъм, гадене, повръщане <sup>†</sup>

<i>С неизвестна честота</i>	Синдром, подобен на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон с признаци и симптоми на летаргия, гадене, замаяност, намаляване на серумния (кръвен) осмолалитет, повръщане, главоболие, обърканост или други неврологични признаци и симптоми
<b><u>Психични нарушения</u></b>	
<i>Чести</i>	Възбуда, (напр. нервност), афективна лабилност, състояние на обърканост, депресия, апатия
<b><u>Нарушения на нервната система</u></b>	
<i>Много чести</i>	Сомнолентност, главоболие, замаяност
<i>Чести</i>	Атаксия, тремор, нистагъм, нарушения на вниманието, амнезия
<i>С неизвестна честота</i>	Нарушения на речта (включително дизартрия); по-често по време на повишаване дозата на ТЕВАЛЕПТИН
<b><u>Нарушения на окото</u></b>	
<i>Много чести</i>	Диплопия
<i>Чести</i>	Замъглено виждане, зрителни нарушения
<b><u>Нарушения на ухото и лабиринта</u></b>	
<i>Чести</i>	Вертиго
<b><u>Сърдечни нарушения</u></b>	
<i>Много редки</i>	Атриовентрикуларен блок, аритмия
<b><u>Съдови нарушения</u></b>	
<i>С неизвестна честота</i>	Хипертония
<b><u>Стомашно-чревни нарушения</u></b>	
<i>Много чести</i>	Повръщане, гадене
<i>Чести</i>	Диария, коремна болка, констипация
<i>Много редки</i>	Панкреатит и/или повишаване на липазата и/или амилазата
<b><u>Хепатобилиарни нарушения</u></b>	
<i>Много редки</i>	Хепатит
<b><u>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</u></b>	
<i>Чести</i>	Обрив, алопеция, акне
<i>Нечести</i>	Уртикария
<i>Много редки</i>	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ангиоедем, еритема мултиформе (вж. точка 4.4).
<i>С неизвестна честота</i>	Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)**, остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP)**
<b><u>Мускули-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан</u></b>	
<i>Много редки</i>	Системен лупус еритематозес
<i>С неизвестна честота</i>	При пациенти на дългосрочна терапия с ТЕВАЛЕПТИН има съобщения за намалена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури. Механизмът, по който окскарбазепин влияе на костния метаболизъм не е идентифициран.
<b><u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u></b>	
<i>Много чести</i>	Отпадналост
<i>Чести</i>	Астения
<b><u>Изследвания</u></b>	
<i>Нечести</i>	Повишаване на чернодробните ензими, серумната алкална фосфатаза
<i>С неизвестна честота</i>	Намаление нивото на Т4 (с неясна клинична значимост)
<b><u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u></b>	
<i>С неизвестна честота</i>	Падане



\* според класификация на CIOMS III за честотата

† Много рядко може да се развие клинично значима хипонатриемия (натрий < 125 mmol/l) по време на употребата на окскарбазепин. Това обикновено се появява през първите три месеца от началото на лечението с окскарбазепин, 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).

\*\* Нежелани лекарствени реакции от спонтанни съобщения и литературни източници (с неизвестна честота): Следните нежелани реакции са получени от постмаркетинговия опит с окскарбазепин чрез спонтанни съобщения и от литературни съобщения. Тъй като тези реакции са докладвани доброволно от популация с неопределена големина, не е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота, затова те се класифицират като “с неизвестна честота”.

# Свръхчувствителност (включително мултиорганна свръхчувствителност), която се характеризира с прояви на обрив, треска. Може да са засегнати и други органи и системи като кръвната и лимфната система (напр. еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), черен дроб (напр. хепатит, отклонения в тестовете за чернодробна функция), мускули и стави (напр. оток на ставите, миалгия, артралгия), нервна система (напр. чернодробна енцефалопатия), бъбреци (напр. бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, протеинурия), бели дробове (напр. белодробен оток, астма, бронхоспазми, интерстициално белодробно заболяване, диспнея,), ангиоедем

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

Докладвани са изолирани случаи на предозиране. Максималната приета доза е била приблизително 48 000 mg.

#### **Признаци и симптоми**

Състояния в баланса на електорлитите и течностите: хипонатриемия

Нарушения на очите: диплопия, миоза, замъглено зрение

Стомашно-чревни нарушения: гадене, повърщане, хиперкинезия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: умора

Изследвания: намаляване на дихателната честота, удължаване на QTc интервала

Нарушения на нервната система: сънливост и сомнолентност, замаяност, атаксия и нистагъм, тремор, нарушения в координацията (патологична координация), конвулсии, главоболие, кома, загуба на съзнание, дискинезия

Психични нарушения: агресия, тревожност, състояние на обърканост

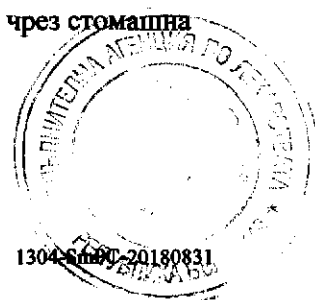
Съдови нарушения: хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея

#### **Лечение**

Няма специфичен антидот. Трябва да бъде назначено съответното симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се има предвид отстраняване на лекарството чрез стомашна промивка и/ или инактивиране чрез приемане на активен въглен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства

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 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 допринесе за антиконвулсивните ефекти. Не е 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.

## 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 еднократна 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 със 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 количества (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 преобладаващо 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 екскретират 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.

Окскарбазепин се елиминира бързо от плазмата със стойности на полуживот между 1,3 и 2,3 часа. В противовес, плазменният полуживот на MHD е средно  $9,3 \pm 1,8$  часа.

#### 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

##### Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизма на окскарбазепин и MHD са били оценени при здрави доброволци и хора с чернодробно увреждане след еднократна 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.

##### Бъбречно увреждане

Съществува линейна корелация между креатининовия клирънс и бъбречния клирънс на MHD. Когато окскарбазепин се прилага като еднократна доза от 300 mg на пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ ), 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).

##### Педиатрична популация

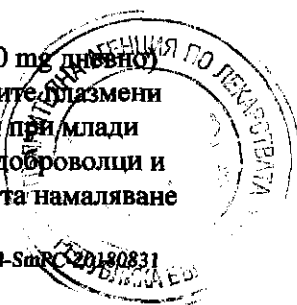
Фармакокинетиката на окскарбазепин е била оценена в клинични проучвания с деца, приемащи го в дози от 10-60 mg/kg телесно тегло дневно. Адаптирането на клирънса на MHD в съответствие с теглото намалява с нарастване на възрастта и теглото, достигайки този при възрастни. Средният адаптиран спрямо телесното тегло 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, адаптираният спрямо телесното тегло клирънс се очаква да достигне този при възрастни.

##### Бременност

Данни от ограничен брой жени показват, че плазмените нива на МХП е възможно да се понижат постепенно в хода на бременността (виж точка 4.6).

##### Пациенти в старческа възраст

След прилагане на еднократна доза (300 mg) и след многократно приложение (600 mg дневно) на 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 полово-свързани фармакокинетични разлики.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и генотоксичност с окскарбазепин и фармакологично активния метаболит, монохидрокси деривата MHD.

В проучвания за токсичност при многократно прилагане са открити доказателства за нефротоксичност при плъхове, но не и при кучета или мишки.

#### Имунотоксичност

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

#### Мутагенност

При провеждане на *in vitro* тест Ames в отсъствие на метаболитно активиране в един от пет бактериални щамове, окскарбазепин увеличава честотата на възникване на мутации.

Окскарбазепин и МХП предизвикват повишаване на хромозомните аберации и/или полиплоидия при *in vitro* проучване върху клетки от яйчник на китайски хамстер, при липса на метаболитна активация. Резултатите от теста на Ames за МХП са отрицателни. Не е открита мутагенна или кластогенна активност и за МХП и за окскарбазепин в *in vitro* V79 проучване на клетки от китайски хамстер. Окскарбазепин и МХП са отрицателни по отношение на кластогенни и анеугенни ефекти (образуване на микронуклеус) при *in vivo* анализ на костен мозък от плъхове.

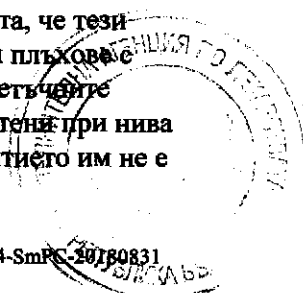
#### Репродуктивна токсичност

При плъхове, фертилитета при двата пола не е бил повлиян от окскарбазепин при перорални дози до 150 mg/kg/ден, при която няма допустима граница за безопасност. При женски плъхове при дози МХП сравними с тези при хората, се наблюдава прекъсване на половата цикличност и по-малък брой жълти тела, имплантации и живи ембриони (виж точка 4.6).

Стандартни проучвания за репродуктивна токсичност при гризачи и зайци разкриват ефекти, като повишаване честотата на ембрио-фетална смъртност и/или забавяне в пре- и/или постнаталния растеж на поколенията при дози, токсични за майката. При едно от осемте проучвания на ембрио-фетална токсичност, които са проведени или с окскарбазепин или с МХП, в токсични и за майката дози (виж точка 4.6) се наблюдава повишение на аномалиите на плода при плъхове.

#### Канцерогенност

В проучвания за канцерогенност, в изследваните 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 чернодробните микрозомални ензими; стимулиращ ефект, който въпреки че не може да бъде изключен е слаб или липсващ при пациенти лекувани с окскарбазепин. Тестикуларните тумори може да бъдат предизвикани от повишените концентрации на лутеинизиращия хормон. Поради отсъствие на подобна индукция при хора се счита, че тези тумори нямат клинично значение. По време на проучвания за канцерогенност при плъхове с MHD е било забелязано дозозависимо 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 напълно изяснен, но може да бъде свързан с повишени нива на естрадиола, специфични за плъхове. Клиничното значение на тези тумори е неясно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро 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*

Хипромелоза  
Макрогол 6000  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Сънсет жълто алуминиев лак (E110)

### **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:

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 може да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.

