

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APİLEP 300 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Okskarbazepin 300 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmellos sodyum 17.5 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarı renkli, iki tarafı çentikli, oblong film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

APİLEP, kısmi nöbetlerin (basit, kompleks ve sekonder yaygın nöbetlerle ilerleyen kısmi nöbetlerin alt tipleri dahil) ve yaygın tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde endikedir. Yetişkinlerde ve çocuklarda birinci basamak antiepileptik ilaç olarak monoterapi veya destekleyici tedavide kullanılır.

Mevcut tedavinin yeterli nöbet kontrolü sağlamadığı durumlarda diğer antiepileptik ilaçlarla yer değiştirebilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

APİLEP, monoterapi veya diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmaya uygundur.

Monoterapi ve destekleyici tedavide APİLEP ile tedaviye ikiye bölünmüş olarak verilen klinik olarak etkili dozla başlanır. Hastanın klinik yanıtına bağlı olarak doz artırılabilir. APİLEP diğer bir antiepileptik ilacın yerine kullanılmaya başlanacak ise APİLEP tedavisine başlamadan önce kullanılmakta olan ilacın dozu kademeli olarak azaltılmalıdır.

Destekleyici tedavide hastaya verilen toplam antiepileptik ilaç miktarı arttığından eş zamanlı uygulanan ilacın dozu azaltılmalı ve/veya APİLEP dozu daha yavaş artırılmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde; aşağıda önerilen dozlama böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dışında tüm hastalara uygulanabilir. APİLEP tedavisinin optimizasyonu için ilaç plazma seviyelerinin izlenmesi gerekli değildir.

Monoterapi

APİLEP'e ikiye bölünmüş olarak günlük 600 mg'lık (8-10 mg/kg) doz ile başlanmalıdır. Klinik olarak uygun ise, istenilen klinik cevaba ulaşmak için başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günlük maksimum 600 mg'lık doz artışı ile doz artırılabilir. Terapötik etkiler 600 mg/gün - 2400 mg/gün aralığındaki dozlarda görülür.

Kontrollü hastane ortamında 48 saat içerisinde 2400 mg/gün'e kadar doz artışı sağlanmıştır.

Destekleyici tedavi

APİLEP'e ikiye bölünmüş olarak günlük 600 mg'lık (8-10 mg/kg) doz ile başlanmalıdır. Klinik olarak uygun ise, istenilen klinik cevaba ulaşmak için başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günlük maksimum 600 mg'lık doz artışı ile doz artırılabilir. Terapötik etkiler 600 mg/gün - 2400 mg/gün aralığındaki dozlarda görülür. 2400 mg/gün'ün üzerindeki dozlar klinik araştırmalarda sistemik olarak çalışılmamıştır.

Uygulama şekli:

APİLEP yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Tabletler çentiklidir ve hastaların tableti daha kolay yutmalarını sağlamak için iki eşit parçaya bölünebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dak.'dan düşük) APİLEP tedavisine normal başlangıç dozunun yarısı (300 mg/gün) ile başlanmalı ve istenen klinik cevabı sağlamak için en az haftalık aralıklarla artırılmalıdır.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz artırılmasında daha dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda APİLEP araştırılmamıştır, bundan dolayı şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastaların doz ayarlamasında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Monoterapi ve destekleyici tedavide APİLEP'e ikiye bölünmüş olarak günlük 8-10 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Destekleyici tedavide, terapötik etkiler yaklaşık 30 mg/kg/gün ortalama idame dozu ile görülmüştür. Klinik olarak uygun ise, istenilen klinik cevaba ulaşmak için başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günlük maksimum 10 mg/kg'lık doz artışı ile doz günlük maksimum 46 mg/kg'a kadar artırılabilir.

APİLEP'in 2 yaşımdan küçük çocuklarda kontrollü klinik deneyimleri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Monoterapi

APİLEP'e ikiye bölünmüş olarak günlük 600 mg'lık (8-10 mg/kg) doz ile başlanmalıdır. Klinik olarak uygun ise, istenilen klinik cevaba ulaşmak için başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günlük maksimum 600 mg'lık doz artışı ile doz artırılabilir. Terapötik etkiler 600 mg/gün - 2400 mg/gün aralığındaki dozlarda görülür.

Kontrollü hastane ortamında 48 saat içerisinde 2400 mg/gün'e kadar doz artışı sağlanmıştır.

Destekleyici tedavi

APİLEP'e ikiye bölünmüş olarak günlük 600 mg'lık (8-10 mg/kg) doz ile başlanmalıdır. Klinik olarak uygun ise, istenilen klinik cevaba ulaşmak için başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günlük maksimum 600 mg'lık doz artışı ile doz artırılabilir. Terapötik etkiler 600 mg/gün - 2400 mg/gün aralığındaki dozlarda görülür. 2400 mg/gün'ün üzerindeki dozlar klinik araştırmalarda sistemik olarak çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

Karbamazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastaların yaklaşık %25-30'unda okskarbazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, karbamazepine aşırı duyarlılık geçmişi olmayan hastalarda da ortaya çıkabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonunun işaret ve belirtileri (örn. şiddetli deri reaksiyonları) ortaya çıkarsa ilaç hemen kesilmelidir.

Dermatolojik etkiler

Çok seyrek olarak okskarbazepin kullanımı ile ilişkili Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ve eritema multiform dahil ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu durumlar hayatı tehdit edici ve çok seyrek olarak ölümcül olabileceğinden ciddi dermatolojik reaksiyonları olan hastaların hastaneye yatırılması gerekebilir. Çocuklar ve yetişkinlerde okskarbazepin ile ilişkili vakalar meydana gelmiştir. Belirtilerin ortaya çıkması için geçen süre 19 gündür. Okskarbazepin tekrarlayan şekilde uygulandığında ciddi deri reaksiyonlarının tekrarlandığı birkaç izole vaka bildirilmiştir. Okskarbazepin ile deri reaksiyonu gelişen hastalar derhal değerlendirilmelidir ve döküntü belirgin olarak ilaçla ilgili değilse bile okskarbazepin kullanımına hemen son verilmelidir. Tedavinin sonlandırılması durumunda nöbetlerin tekrarlanmasını önlemek için okskarbazepin yerine diğer antiepileptik ilaç tedavisinin uygulanması düşünülmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olarak tedavisine son verilmiş olan hastalarda okskarbazepin tedavisine tekrar başlanmamalıdır.

Hiponatremi

Okskarbazepin tedavisi sırasında %2.7 oranına kadar gözlenen, 125mmol/L'nin altında serum sodyum düzeyleri olan hastalar genellikle asemptomatiktir ve tedavinin ayarlanması gerekmez. Klinik çalışmalar, okskarbazepin dozu azaltıldığında, kesildiğinde veya sıvı alımının sınırlanması gibi koruyucu önlemler alındığında serum sodyum düzeylerinin normale döndüğünü göstermektedir.

Düşük sodyum ile ilişkili önceden var olan böbrek bozukluğu olan veya eş zamanlı olarak diüretikler ve desmopressin gibi sodyum seviyesini düşürücü ilaçları ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçları alan hastalarda tedaviye başlamadan serum sodyum seviyeleri ölçülmelidir. Daha sonra da serum sodyum düzeyleri yaklaşık 2 hafta sonra ve tedavinin ilk 3 ayı boyunca ayda bir veya klinik ihtiyaca bağlı olarak ölçülmelidir. Bu risk faktörleri özellikle yaşlı hastalarda önem taşır. Okskarbazepin tedavisi gören hastalarda sodyum seviyesini düşürücü ilaçlar kullanılmaya başlanacaksa sodyum düzeyleri aynı şekilde izlenmelidir. Genel olarak okskarbazepin tedavisi sırasında hiponatremiyi düşündüren klinik semptomlar ortaya çıkarsa serum sodyum seviyeleri ölçülmelidir. Diğer hastaların serum sodyum seviyeleri rutin laboratuvar tetkikleri ile birlikte ölçülebilir.

Kalp yetersizliği ve sekonder kalp yetmezliği olan hastaların, sıvı tutulumunun olup olmadığının kontrolü için, düzenli olarak vücut ağırlığı ölçümleri yapılmalıdır. Sıvı tutulumu olması veya kalbin durumunun kötüleşmesi halinde serum sodyumu kontrol edilmelidir. Hiponatremi gözlenirse sıvı alımının sınırlanması bu durumda alınabilecek önemli bir önlemdir. Okskarbazepin çok nadir olarak kalpte iletim bozukluğunun oluşmasında rol oynayabileceğinden önceden iletim bozukluğu (örneğin AV blok, aritmi) olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyonu

Çok nadir hepatit vakaları bildirilmiş ve bunların çoğu olumlu yönde çözümlenmiştir. Hepatik vaka şüphesi olduğunda karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli ve okskarbazepin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Hematolojik etkiler

Okskarbazepin ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde çok seyrek olarak agranülositoz, aplastik anemi ve pansitopeni bildirilmiştir. Belirgin kemik iliği depresyonunun herhangi bir kanıtı ortaya çıkarsa ilaç tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

İntihar davranışı

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Hormonal kontraseptifler

Doğurganlık yaşındaki kadın hastalar okskarbazepinin hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanıldığında bu tip kontraseptiflerin etkisini ortadan kaldırdığı konusunda uyarılmalıdır. Okskarbazepin kullanımı sırasında ek olarak hormonal olmayan kontrasepsiyon şekillerinin kullanılması önerilmektedir.

Alkol

Sedatif etkinin artma ihtimali nedeni ile okskarbazepin ile birlikte alkol alındığında dikkatli olunmalıdır.

İlaç tedavisinin kesilmesi

Tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi nöbet sıklığındaki artış potansiyelini en aza indirmek için okskarbazepin tedavisi kademeli olarak kesilmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Enzim indüksiyonu

Okskarbazepin ve farmakolojik olarak aktif metaboliti (monohidroksi türevi, MHD) immunosupresanlar (örneğin siklosporin, takrolimus), oral kontraseptifler ve karbamazepin gibi bazı diğer antiepileptik ilaçlar gibi çok sayıda ilacın metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 enzimleri CYP3A4 ve CYP3A5'in in vitro ve in vivo zayıf indükleyicileridirler. Bu durum da bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının azalması ile sonuçlanır.

Okskarbazepin ve MHD in vitro olarak UDP-glukuronil transferazların zayıf indükleyicileridirler (bu gruptaki spesifik enzimler üzerindeki etkileri bilinmemektedir). Bu nedenle, in vivo olarak okskarbazepin ve MHD temel olarak UDP-glukuronil transferazlarla konjugasyon yolu ile elimine edilen ilaçların metabolizması üzerinde az miktarda indükleyici etkiye sahip olabilir. Okskarbazepin tedavisine başlandığında veya doz değiştirildiğinde yeni indüksiyon seviyesine ulaşılması 2-3 hafta alabilir.

Okskarbazepin tedavisinin kesilmesi durumunda birlikte kullanılan ilaçların dozunun azaltılmasına gerek duyulabilir ve buna klinik ve/veya plazma düzeylerinin izlenmesi ile karar verilmelidir. Tedavinin kesilmesinden 2-3 hafta sonra indüksiyonun kademeli olarak azalması beklenir.

Hormonal kontraseptifler: Okskarbazepinin bir oral kontraseptifin iki komponenti, etinilestradiol (EE) ve levonorgestrel (LNG), üzerinde etkisinin olduğu gösterilmiştir. EE ve LNG'nin ortalama EAA (Eğri Altı Alan) değerleri sırasıyla %48-52 ve %32-52 oranında azalmıştır. Bu nedenle okskarbazepinin hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanılması bu tip kontraseptiflerin etkisini ortadan kaldıracaktır.

Enzim inhibisyonu

Okskarbazepin ve MHD CYP2C19'ü inhibe eder. Bu nedenle okskarbazepinin yüksek dozlarının fenitoin gibi temel olarak CYP2C19 ile metabolize edilen ilaçlarla birlikte uygulanması sonucunda etkileşimler ortaya çıkabilir. 1200 mg/gün dozunun üzerindeki dozlarda okskarbazepin uygulandığında fenitoinin plazma düzeyleri %40'a kadar artmıştır. Bu durumda birlikte uygulanan fenitoinin dozunun azaltılması gerekebilir.

Antiepileptik ilaçlar

Okskarbazepin ile diğer antiepileptik ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu etkileşimlerin ortalama EAA'lar ve C_{min} üzerindeki etkileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Antiepileptik İlaç	Okskarbazepinin Antiepileptik İlaç Üzerine Etkisi	Antiepileptik İlacın MHD Üzerine Etkisi
Birlikte Kullanılan İlaçlar	Konsantrasyon	Konsantrasyon
Karbamazepin	%0-22 azalma (karbamazepin-epoksitte %30 artış)	%40 azalma
Klobazam	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Felbamat	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Lamotrijin	Hafif azalma*	Etkisi yok
Fenobarbital	%14-15 artış	%30-31 azalma
Fenitoin	%0-40 artış	%29-35 azalma
Valproik asit	Etkisi yok	%0-18 azalma

*Ön çalışmalardan alınan sonuçlar okskarbazepinin lamotrijin konsantrasyonlarını azaltabileceğini göstermektedir ve bu durum özellikle çocuklarda önemli olabilir, ancak, okskarbazepinin etkileşim potansiyeli birlikte uygulanan enzim indükleyici ilaçlardan (karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin) daha düşüktür.

Sitokrom P450 enzimlerinin kuvvetli indükleyicilerinin (örneğin karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital) yetişkinlerde MHD'nin plazma düzeylerini %29-40 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Okskarbazepin ile otoindüksiyon gözlenmemiştir.

Diğer ilaç etkileşimleri

Simetidin, eritromisin, viloksazin, varfarin ve dekstropoksifenin MHD'nin farmakokinetiği üzerine etkisi olmamıştır.

Okskarbazepin ve monoamin oksidaz inhibitörleri arasında etkileşim, okskarbazepin ile trisiklik antidepresanlar arasındaki yapısal ilişki temelinde teorik olarak mümkündür.

Klinik araştırmalara trisiklik antidepresan tedavisi gören hastalar da dahildir ve klinik olarak anlamlı etkileşimler gözlenmemiştir.

Lityum ve okskarbazepin kombinasyonu artmış nörotoksisiteye neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

4-12 yaşlarındaki çocuklarda üç enzim indükleyici ilaçtan (örneğin karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital) biri ile verildiğinde MHD klerensi monoterapi ile karşılaştırıldığında yaklaşık %35 artmıştır. Okskarbazepin ile lamotrijinin tedavide birlikte kullanılması istenmeyen etki (bulantı, somnolans, sersemlik ve baş ağrısı) riskinin artışı ile ilişkilidir. Bir tane veya çeşitli antiepileptik ilaçlar okskarbazepin ile eş zamanlı olarak uygulandığında, özellikle aynı anda lamotrijin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda, her bir vakada dikkatli bir doz ayarlaması ve/veya plazma düzeylerinin izlenmesi düşünülmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık yaşındaki kadın hastalar okskarbazepinin hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanıldığında bu tip kontraseptiflerin etkisini ortadan kaldırmayacağı konusunda uyarılmalıdır. Okskarbazepin kullanımı sırasında ek olarak hormonal olmayan kontrasepsiyon şekillerinin kullanılması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Epilepsi ve genel antiepileptik ilaçlara bağlı risk

Epilepsili kadınların çocuklarında malformasyonların yaygınlığının genel popülasyondaki yaklaşık %3'lük orandan 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilen popülasyonda politerapi ile malformasyonlarda artış kaydedilmiştir, ancak, tedavi ve/veya hastalığın ne ölçüde sorumlu olduğu açıklanmamıştır.

Hastalığın şiddetlenmesi hem anneye hem de fetüse zararlı olduğundan etkin antiepileptik tedavi kesilmemelidir.

Okskarbazepine bağlı risk

Gebelik süresince maruz kalmaya ait klinik veriler okskarbazepinin teratojenik potansiyelini değerlendirmek için yetersizdir. Hayvan çalışmalarında maternal toksik doz seviyelerinde embriyo mortalitesinde artış, büyümede gecikme ve malformasyonlar gözlenmiştir.

Aşağıdaki veriler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Okskarbazepin tedavisi gören kadınlar hamile kalırsa veya hamile kalmayı planlarsa bu ürünün kullanımı dikkatle tekrar değerlendirilmelidir. Etkili olan en düşük doz uygulanmalıdır ve mümkün olduğunda en azından hamileliğin ilk 3 ayı süresince monoterapi tercih edilmelidir.

- Hastalar malformasyon risklerinin artmasına karşı uyarılmalı ve doğum öncesi görüntüleme olanağı sağlanmalıdır.

- Hastalığın şiddetlenmesi hem anneye hem de fetüse zararlı olduğundan hamilelik süresince etkin antiepileptik okskarbazepin tedavisi kesilmemelidir.

İzleme ve önleme

Antiepileptik ilaçlar folik asit eksikliğine katkıda bulunabilirler ve bu eksiklik de fetal anormalliklere neden olabilir. Hamilelikten önce ve hamilelik sırasında folik asit alınması önerilmektedir.

Yenidoğan çocukta

Antiepileptik ajanların yeni doğanda oluşturduğu kanama bozuklukları bildirilmiştir. Koruyucu önlem olarak hamileliğin son haftalarında ve yeni doğanda K₁ vitamini uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) anne sütüne geçer. Her ikisi için de süt- plazma konsantrasyon oranı 0.5 olarak bulunmuştur. Bu yolla okskarbazepine maruz kalan bebekler üzerine etkileri bilinmemektedir. Bundan dolayı okskarbazepin laktasyonda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Okskarbazepinin sersemlik veya somnolans gibi istenmeyen etkilere neden olmasından dolayı araç ve makine kullanımı için gereken fiziksel ve/veya zihinsel yeteneklerinin bozulabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın olarak bildirilen istenmeyen etkiler hastaların %10'undan fazlasında ortaya çıkan somnolans, baş ağrısı, sersemlik, çift görme, bulantı, kusma ve yorgunluktur.

Vücut sistemindeki istenmeyen etki profili, klinik araştırmalarda okskarbazepine bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen etkiler temeline dayanır. Ayrıca, anlaşmalı hasta programlarından ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen istenmeyen etkilere ait klinik olarak anlamlı raporlar da dikkate alınmıştır.

Sistemlere ve sıklıklarına göre yan etkilerin dağılımı şu şekildedir:

Çok yaygın: $\geq 1/10$; yaygın: $\geq 1/100 - < 1/10$; yaygın olmayan: $\geq 1/1000 - < 1/100$; seyrek: $\geq 1/10000 - < 1/1000$; çok seyrek: $< 1/10000$; bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni

Çok seyrek: Trombositopeni

Bilinmiyor: Kemik iliği depresyonu, aplastik anemi, agranülositoz, pansitopeni, nötropeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Döküntü, ateş gibi belirtilerle karakterize aşırı duyarlılık (çoklu organ aşırı duyarlılığı dahil). Kan ve lenf sistemi (örn. eozinofili, trombositopeni, lökopeni, lenfadenopati, splenomegali), karaciğer (örn. karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, hepatit), kaslar ve eklemler (örn. eklem şişmesi, miyalji, artralji), sinir sistemi (örn. hepatik ensefalopati), böbrek (örn. proteinüri, interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği), akciğerler (örn. dispne, pulmoner ödem, astım, bronkospazmlar, interstisyel akciğer hastalığı) gibi diğer organlar veya sistemler etkilenebilir. Anjiyoödem.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiponatremi

Çok seyrek: Konvülsiyonlar, konfüzyon, bilinç bozuklukları, ensefalopati, görme bozuklukları (örneğin bulanık görme), bulantı, kusma gibi semptomların eşlik ettiği hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Konfüzyonel durum, depresyon, apati, ajitasyon (örneğin sinirlilik)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, baş ağrısı, sersemlik

Yaygın: Ataksi, tremor, nistagmus, dikkat bozukluğu, amnezi

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Çift görme

Yaygın: Bulanık görme, görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Aritmi, atriyoventriküler blok

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Diyare, konstipasyon, karın ağrısı

Çok seyrek: Pankreatit ve/veya lipaz ve/veya amilazda artış

Karaciğer-safra hastalıkları

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, saç dökülmesi, akne

Yaygın olmayan: Ürtiker

Çok seyrek: Anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eritema multiforme

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Sistemik lupus eritematoz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış, kanda alkalik fosfataz artışı

Okskarbazepin kullanımı sırasında çok nadir olarak klinik olarak anlamlı hiponatremi (sodyum < 125 mmol/l) gelişebilir. Tedavinin başlangıcından 1 yıldan fazla bir süre sonra ilk olarak 125 mmol/l'den düşük serum sodyumu gelişen hastalar olmasına rağmen bu durum genellikle okskarbazepin tedavisinin ilk 3 ayı süresince ortaya çıkar.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ait çok nadir bildirim vardır. Alınan maksimum doz yaklaşık 24000 mg'dır. Tüm hastalar semptomatik tedavi ile iyileşmiştir. Doz aşımı semptomları somnolans, sersemlik, bulantı, kusma, hiperkinezi, hiponatremi, ataksi ve nistagmustur. Spesifik antidotu yoktur.

Uygun görüldüğünde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İlacın gastrik lavaj ve/veya aktif karbon uygulanması yolu ile inaktivasyonu sağlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03AF02

Okskarbazepinin farmakolojik aktivitesi temel olarak monohidroksi metaboliti (MHD) ile kendini gösterir. Okskarbazepin ve MHD'nin etki mekanizmasının voltaja hassas sodyum kanallarının blokajı ve bunun sonucunda aşırı uyarılmış nöral membranların stabilizasyonu, tekrarlayan nöronal ateşlemenin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılımının azaltılması temeline dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca, artmış potasyum geçişi ve yüksek voltajın aktive ettiği kalsiyum kanallarının modülasyonu da antikonvülsan etkiye katkıda bulunabilir. Beyindeki nörotransmitter veya modülatör reseptör bölgeleri ile anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır.

Hayvan modellerinde okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) kuvvetli ve etkili antikonvülsanlardır. Kemiricileri yaygın tonik-klonik ve daha az oranda klonik nöbetlerden korumuşlar ve alüminyum implantlı Rhesus maymunlarında kronik olarak tekrarlayan kısmi nöbetlerin sıklığını azaltmış veya yok etmişlerdir. Okskarbazepin veya MHD ile sırası ile 5 gün veya 4 hafta süresince günlük tedavi edilen fare ve kemiricilerde tonik-klonik nöbetlere karşı tolerans (antikonvulsif etkinliğin azalması) gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben okskarbazepin tamamen absorbe olur ve geniş ölçüde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan MHD'ye metabolize olur.

Sağlıklı erkek gönüllülere açlık halinde tek doz 600 mg okskarbazepin uygulanmasını takiben MHD'nin ortalama C_{maks} değeri 34µmol/L, medyan t_{maks} değeri 4.5 saat olarak bulunmuştur.

İnsanlarda yapılan bir kütle denge çalışmasında plazmadaki total radyoaktivitenin sadece %2'si değişmemiş okskarbazepine, yaklaşık %70'i MHD'ye ve geri kalan miktar da hızla elimine edilen minör sekonder metabolitlere atfedilebilir.

Yiyeceklerin okskarbazepinin absorpsiyon hız ve derecesi üzerine etkisi olmadığından okskarbazepin yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Dağılım:

MHD'nin görünür dağılım hacmi 49 litredir.

MHD'nin yaklaşık %40'ı başlıca albumin olmak üzere serum proteinlerine bağlanır.

Bağlanma terapötik olarak ilgili aralıktaki serum konsantrasyonundan bağımsızdır.

Okskarbazepin ve MHD alfa-1-asit glikoproteine bağlanmaz.

Okskarbazepin ve MHD plasentaya geçer.

Biyotransformasyon:

Okskarbazepin karaciğerde sitozolik enzimler tarafından hızla okskarbazepinin farmakolojik etkisinden temel olarak sorumlu olan MHD'ye indirgenir. MHD daha sonra glukuronik asit konjugasyonu ile metabolize olur. Dozun %4'ü gibi küçük bir miktar da farmakolojik olarak inaktif metabolit olan 10, 11-dihidroksi türevine (DHD) okside olur.

Eliminasyon:

Okskarbazepin vücuttan en çok metabolitleri halinde uzaklaştırılır. Bu metabolitler ağırlıklı olarak böbrekler tarafından atılır. Dozun %95'ten fazlası idrarda görülür, bunun %1'den az bir kısmı değişmemiş okskarbazepindir. Feçesle atılan miktar uygulanan dozun %4'ünden azını oluşturur. Dozun yaklaşık %80'i idrarla MHD glukuronitleri (%49) veya değişmemiş MHD (%27) şeklinde atılır. İnaktif DHD dozun yaklaşık %3'ünü oluştururken okskarbazepin konjugatları %13'ünü oluşturur.

Okskarbazepin plazmadan hızla elimine olur ve görünür yarılanma ömrü 1.3 - 2.3 saattir. Buna karşılık MHD'nin ortalama görünür plazma yarı ömrü 9.3 ± 1.8 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Günde iki kez okskarbazepin verilen hastalarda MHD'nin kararlı hal plazma konsantrasyonlarına 2-3 günde ulaşılmıştır. Kararlı halde MHD'nin farmakokinetiği doğrusaldır ve 300-2400 mg/gün doz aralığında doz orantısallığı gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Okskarbazepin ve MHD'nin farmakokinetiği ve metabolizması 900 mg oral tek doz uygulamasını takiben sağlıklı gönüllüler ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmiştir. Hafif ve orta şiddette karaciğer bozukluğu okskarbazepin ve MHD'nin farmakokinetiğini etkilememiştir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda okskarbazepin araştırılmamıştır.

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

MHD'nin böbrek klerensi ile kreatinin klerensi arasında lineer bir korelasyon vardır. Okskarbazepin 300 mg tek doz uygulandığında, böbrek fonksiyonları normal (10 saat) olan yetişkinler ile karşılaştırıldığında böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dak.'dan düşük) MHD'nin eliminasyon yarılanma ömrü EAA'da 2 kat artış ile % 60 - 90 (16 - 19 saat) uzamıştır.

Çocuklar:

Klinik araştırmalarda okskarbazepinin farmakokinetiği, günde 10-60 mg/kg doz aralığında okskarbazepin alan pediatrik hastalarda değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığına göre ayarlanmış MHD klerensi yaş ve kilo arttıkça yetişkinlere yaklaşıp azalır. 4-12 yaşlarındaki çocuklarda ortalama ağırlık klerensi yetişkinlerinkinden yaklaşık % 40 daha yüksektir. Bu nedenle bu çocuklarda, MHD maruz kalmasının, benzer ağırlık ayarlamalı doz ile tedavi edilen yetişkinlerinkinin 2-3 katı olması beklenir. 13 yaş ve üzerindeki hastalarda ağırlık arttıkça ağırlık ayarlamalı MHD klerensinin yetişkinlerinkine yetişmesi beklenmektedir.

Yaşlılar:

60-82 yaşlarındaki yaşlı gönüllülerde tek doz 300 mg ve çoklu doz 600 mg/gün okskarbazepin uygulanmasını takiben MHD'nin maksimum plazma konsantrasyonları ve EAA değerleri genç (18-32 yaş) gönüllülerden %30-60 daha yüksektir. Genç ve yaşlı gönüllülerde kreatinin klerenslerinin karşılaştırılması bu farklılığın kreatinin klerensinde yaşa bağlı azalmalardan dolayı olduğunu göstermektedir. Terapötik dozların bireysel olarak ayarlanması nedeniyle özel doz önerisi yoktur.

Cinsiyet:

Çocuklar, yetişkinler ve yaşlılarda cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler okskarbazepin ve MHD ile yapılan tekrarlanan doz toksisitesi, güvenlik farmakolojisi ve genotoksosite çalışmaları temelinde insanlar için özel bir risk göstermemiştir. Sıçanlarla yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında nefrotoksosite kanıtları görülmüş ancak bu durum köpek ve fare çalışmalarında görülmemiştir. Bu değişikliğin insanlarda olduğuna dair bir bildirim olmamasıyla birlikte sıçanlardaki bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Farelerde yapılan immunostimulasyon testleri MHD'nin ve daha az oranda okskarbazepinin gecikmeli aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indükleyebileceğini göstermiştir.

Hayvan çalışmaları maternal toksik doz seviyelerinde embriyo mortalite sıklığında ve doğum öncesi ve/veya doğum sonrası gelişimde gecikme sıklığında artışlar olduğunu göstermiştir. Okskarbazepin veya MHD ile yapılan sekiz embriyo toksisite çalışmalarından birinde, maternal toksisite görülen dozda, sıçanlarda fetal malformasyonlarda artış olmuştur.

Karsinojenite çalışmalarında tedavi edilen hayvanlarda karaciğer (sıçan ve fare), testis ve dişi genital bölge granüler hücre (sıçan) tümörlerinde artış olmuştur.

Karaciğer tümörlerinin ortaya çıkışı hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonu sonucudur. Bu indükleyici etki ortadan kaldırılamamasına rağmen okskarbazepin tedavisi gören hastalarda zayıftır veya yoktur. Testiküler tümörler yükselmiş lüteinleştirici hormon konsantrasyonları tarafından indüklenmiş olabilir. İnsanlarda böyle bir yükselmenin olmamasına bağlı olarak bu tümörlerin klinik önemi yoktur. Dişi genital bölge (serviks ve vajina) granüler hücre tümörlerinin insidansının dozla ilişkili artışı MHD ile yapılan sıçan karsinojenite çalışmasında bildirilmiştir. Bu etkiler beklenen klinik maruz kalma ile kıyaslanabilir maruz kalma seviyelerinde ortaya çıkmıştır. Bu tümörlerin gelişim mekanizması açıklanmamıştır. Bunun için bu tümörlerin klinik önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalinselüloz PH 102
Kroskarmellos sodyum
Hidroksipropil metilselüloz E3LV
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Polivinil prolidon K-25
Propilen glikol
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 film tablet içeren, PVDC/ Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : Büyükdere Cad. 34398 Maslak - İstanbul
Tel : (212) 285 26 70
Fax : (212) 285 01 81

8. RUHSAT NUMARASI

220/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ