

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxcarbazepina Mylan Generics 600 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di oxcarbazepina.

Eccipiente con effetto noto:

La compressa da 600 mg contiene: 4,92 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Compressa beige, oblunga, convessa, rivestita con film, con inciso "OX|600" su di un lato e "G|G" sull'altro. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oxcarbazepina è indicata per il trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in crisi tonico-cloniche.

L'oxcarbazepina è indicata per l'uso come monoterapia o come terapia aggiuntiva in adulti e bambini di 6 anni e oltre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con oxcarbazepina, sia somministrato in monoterapia che come terapia aggiuntiva, deve essere iniziato con una dose clinicamente efficace, suddivisa in due somministrazioni. La dose può essere aumentata secondo la risposta clinica del paziente. Quando altri antiepilettici vengono sostituiti dall'oxcarbazepina, la dose dell'antiepilettico concomitante deve essere ridotta gradualmente all'inizio della terapia con oxcarbazepina.

Le seguenti raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti, in assenza di una funzionalità renale ridotta (vedere paragrafo 5.2). Il monitoraggio dei livelli plasmatici non è necessario per ottimizzare la terapia con oxcarbazepina.

Adulti

Monoterapia

La terapia con oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisi in due somministrazioni. Se indicato da un punto di vista clinico, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die a intervalli di circa una settimana, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici si ottengono a dosi tra 600 mg/die e 2400 mg/die.

Studi controllati in monoterapia, in pazienti correntemente non trattati con antiepilettici, hanno mostrato che una dose efficace è 1200 mg/die; tuttavia la dose di 2400 mg/die è risultata essere efficace nei pazienti più refrattari passati dalla terapia con altri antiepilettici alla monoterapia con oxcarbazepina.

In un ambiente ospedaliero controllato, sono stati effettuati aumenti della dose fino ad arrivare 2400 mg/die lungo un periodo di 48 ore.

Terapia aggiuntiva

La terapia con oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisi in due somministrazioni. Se indicato da un punto di vista clinico, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die a intervalli di circa una settimana, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici si ottengono a dosi tra 600 mg/die e 2400 mg/die.

Dosi da 600 a 2400 mg/die sono risultate efficaci in uno studio controllato con terapia aggiuntiva, benché la maggior parte dei pazienti non sia stata in grado di tollerare la dose da 2400 mg/die senza una riduzione della terapia antiepilettica concomitante, principalmente a causa di eventi avversi relativi al Sistema Nervoso Centrale. Dosi superiori a 2400 mg/die non sono state sistematicamente studiate in sperimentazioni cliniche.

Persone anziane

Negli anziani con compromissione della funzione renale si raccomanda l'aggiustamento della dose (vedere "Pazienti con compromissione renale"). Per i pazienti a rischio di iposodiemia vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica di 6 anni e oltre

Nella monoterapia e nella terapia aggiuntiva, l'oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 8-10 mg/kg/die, suddivisi in due somministrazioni. Nella terapia aggiuntiva, gli effetti terapeutici sono stati visti a una dose mediana di mantenimento di circa 30 mg/kg/die. Se indicato da un punto di vista clinico, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 10 mg/kg/die a intervalli di circa una settimana, a partire dalla dose iniziale, fino a una dose di 46 mg/kg/die, per raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2).

L'uso dell'oxcarbazepina è raccomandato in bambini di 6 anni e oltre. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi clinici controllati in circa 230 bambini al di sotto di 6 anni (fino a 1 mese). L'uso di oxcarbazepina non è raccomandato in bambini al di sotto di 6 anni a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Tutte le precedenti raccomandazioni posologiche (adulti, anziani e bambini) sono basate su dosi studiate in sperimentazioni cliniche per tutti i gruppi di età. Tuttavia, quando appropriato, possono essere considerate dosi iniziali più basse.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. L'oxcarbazepina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica, pertanto si deve esercitare cautela quando si trattano pazienti gravemente compromessi (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con danno renale

Nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'oxcarbazepina deve essere iniziata con metà della dose iniziale solita (300 mg/die) e aumentata a intervalli almeno settimanali, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2).

L'aumento della dose in pazienti con danno renale può richiedere una più attenta osservazione.

Modo di somministrazione

Uso orale

L'oxcarbazepina può essere presa con o senza cibo

Le compresse hanno una linea di frattura e possono essere divise in 2 metà al fine di rendere più facile la deglutizione da parte del paziente. Per i bambini che non possono ingerire le compresse o in cui la dose richiesta non può essere somministrata usando le compresse, sono disponibili altre forme farmaceutiche contenenti oxcarbazepina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualunque degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di classe I (immediata) compresi eruzione cutanea, prurito, orticaria, angioedema e casi di anafilassi. Casi di anafilassi e angioedema a carico della laringe, della glottide, delle labbra e delle palpebre sono stati segnalati dopo l'assunzione della prima o delle successive dosi di oxcarbazepina. Se in un paziente si verificano queste reazioni dopo il trattamento con oxcarbazepina, si deve interrompere la somministrazione di oxcarbazepina e si deve iniziare una terapia alternativa.

I pazienti in cui si sono verificate reazioni di ipersensibilità alla carbamazepina devono essere informati che il 25-30% circa degli stessi pazienti può ripresentare simili reazioni (es. gravi reazioni cutanee) dopo l'assunzione di oxcarbazepina (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità, incluse le reazioni a carico di più organi, possono verificarsi anche in pazienti che non hanno avuto episodi precedenti di ipersensibilità alla carbamazepina. Tali reazioni possono interessare la cute, il fegato, il sistema emolinfopoietico o altri organi, sia singolarmente sia contemporaneamente nel caso di una reazione sistemica (vedere paragrafo 4.8).

In generale, se si verificano segni e sintomi che fanno sospettare reazioni di ipersensibilità, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di oxcarbazepina.

Effetti dermatologici

Gravi reazioni dermatologiche, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso di oxcarbazepina. I pazienti con gravi reazioni dermatologiche possono richiedere l'ospedalizzazione, perché queste reazioni possono costituire un rischio per la vita e molto raramente possono essere fatali. Casi associati all'oxcarbazepina sono comparsi sia negli adulti sia nei bambini. Il tempo mediano di comparsa è risultato di 19 giorni. Sono stati riportati diversi casi isolati di ricomparsa di gravi reazioni cutanee dopo ri-somministrazione di oxcarbazepina. I pazienti che sviluppano una reazione cutanea con oxcarbazepina devono essere prontamente valutati e l'oxcarbazepina deve essere immediatamente sospesa a meno che l'eruzione cutanea non sia chiaramente non correlato al farmaco. In caso di sospensione del trattamento, si deve prendere in considerazione la sostituzione dell'oxcarbazepina con altri antiepilettici per evitare attacchi epilettici da abbandono. Il trattamento con oxcarbazepina non deve essere ripreso in pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di una reazione da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Allele HLA-B*1502 – nella popolazione cinese di etnia Han, thailandese e nelle altre popolazioni asiatiche.

Negli individui di origine cinese di etnia Han e di origine thailandese la positività all'allele HLA-B* 1502 ha dimostrato di essere fortemente associata con il rischio di sviluppare gravi reazioni cutanee come la sindrome di Steven-Johnson (SJS) durante il trattamento con carbamazepina.

La struttura chimica di oxcarbazepina è simile a quella della carbamazepina, ed è possibile che i pazienti che sono positivi per HLA-B* 1502 possono anche essere a rischio di sviluppare la SJS dopo il trattamento con oxcarbazepina. Alcuni dati suggeriscono che tale associazione esiste per oxcarbazepina. La prevalenza di portatori dell'allele HLA-B* 1502 è di circa il 10% nelle popolazioni cinesi di etnia Han e thailandesi. Quando possibile, questi individui dovrebbero essere sottoposti a screening per questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di queste origini risultano positivi per l'allele HLA-B* 1502, l'uso di Oxcarbazepina Mylan Generics può essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi.

A causa della prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad esempio superiori al 15% nelle Filippine e Malesia), il test nelle popolazioni geneticamente a rischio per la presenza dell'allele HLA-B* 1502 può essere considerato.

La prevalenza dell'allele HLA-B* 1502 è trascurabile, ad esempio nelle popolazioni di origine europea, africana, in un campione di popolazione ispanica, nei giapponesi e nei coreani (<1%).

Allele HLA-A*3101- nella popolazione a discendenza europea e nella popolazione giapponese.

Alcuni dati suggeriscono che l'HLA-A* 3101 è associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse cutanee indotte da carbamazepina tra cui SJS e TEN, rash con eosinofilia (DRESS), o una pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) meno grave e rash maculopapulare nelle persone di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A* 3101 varia ampiamente tra le popolazioni etniche. L'allele HLA-A * 3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa il 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A* 3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee (per lo più meno gravi) indotte da assunzione di carbamazepina dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non vi sono sufficienti dati a sostegno della raccomandazione per uno screening dell'HLA-A* 3101 prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di discendenza europea o di origine giapponese risultano essere positivi all'allele HLA-A* 3101, l'uso di carbamazepina o di sostanze chimicamente correlate, deve essere preso in considerazione solo se i benefici sono superiori ai rischi.

Iponatremia

Livelli sierici del sodio sotto le 125 mmoli/l, di solito asintomatici e tali da non richiedere aggiustamento della terapia, sono stati osservati nel 2,7% dei pazienti trattati con oxcarbazepina. L'esperienza dagli studi clinici mostra che i livelli sierici del sodio ritornano verso la norma quando il dosaggio dell'oxcarbazepina viene ridotto, sospeso o quando il paziente viene trattato in modo conservativo (ad es. con ridotta assunzione di liquidi). Nei pazienti con pregresse condizioni renali associate con bassi livelli di sodio o in pazienti trattati contemporaneamente con medicinali che abbassano i livelli di sodio (ad es. diuretici, desmopressina) o con FANS (ad es. indometacina), i livelli sierici del sodio devono essere misurati prima di iniziare la terapia. Successivamente i livelli del sodio devono essere misurati dopo circa 2 settimane e poi a intervalli mensili durante i primi 3 mesi di terapia, o secondo le necessità cliniche. Questi fattori di rischio possono applicarsi specialmente a pazienti anziani. Per i pazienti in terapia con oxcarbazepina, quando iniziano il trattamento con medicinali che abbassano i livelli di sodio, si deve seguire lo stesso approccio per quanto riguarda il controllo dei livelli di sodio. In generale, se durante la terapia con oxcarbazepina compaiono sintomi clinici che suggeriscono un'iposodiemia (vedere paragrafo 4.8), deve essere presa in considerazione la valutazione dei livelli sierici del sodio. Altri pazienti possono avere una valutazione del sodio sierico come parte dei loro esami di laboratorio di routine.

Tutti i pazienti con insufficienza cardiaca anche secondaria devono essere sottoposti a un regolare controllo del peso per valutare la comparsa di ritenzione idrica. In caso di ritenzione idrica o di peggioramento delle condizioni cardiache, deve essere controllato il sodio sierico. Se si osserva iposodiemia, un'importante contromisura è data dalla riduzione dell'apporto idrico. Poiché l'oxcarbazepina può, molto raramente, portare a una compromissione della conduzione cardiaca, i pazienti con preesistenti disturbi della conduzione (ad es. blocco atrio-ventricolare, aritmia) devono essere seguiti attentamente.

Funzionalità epatica

Sono stati riportati casi molto rari di epatite che nella maggior parte dei casi si sono risolti favorevolmente. Quando si sospetti un evento epatico, deve essere valutata la funzione epatica e deve essere considerata la sospensione della oxcarbazepina.

Effetti ematologici

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati, in pazienti trattati con oxcarbazepina, casi molto rari di agranulocitosi, anemia aplastica e pancitopenia (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora si verificano segni di depressione midollare significativa.

Comportamento suicida

Casi di ideazione e comportamento suicida sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicida.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con oxcarbazepina.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicida e in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti a avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicida.

Contraccettivi ormonali

Le pazienti in età fertile devono essere avvertite che l'uso concomitante di oxcarbazepina con contraccettivi ormonali può rendere questo tipo di contraccettivi inefficaci (vedere paragrafo 4.5). Quando si usa oxcarbazepina si raccomanda l'uso addizionale di misure contraccettive non ormonali.

Alcool

Si deve esercitare cautela in caso di assunzione di alcool in associazione con l'oxcarbazepina a causa di un possibile effetto sedativo additivo.

Interruzione del trattamento

Come per tutti gli altri medicinali antiepilettici, l'oxcarbazepina deve essere sospesa gradualmente per minimizzare il rischio potenziale di un'augmentata frequenza delle crisi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo prodotto medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Induzione enzimatica

L'oxcarbazepina e il suo metabolita farmacologicamente attivo (il monoidrossi derivato, MHD) sono deboli induttori *in vitro* e *in vivo* degli enzimi CYP3A4 e CYP3A5 del citocromo P450, responsabili del metabolismo di un grande numero di farmaci, per esempio: immunosoppressori (ad es. ciclosporina, tacrolimus), contraccettivi orali (vedi oltre) e alcuni altri antiepilettici (ad es. carbamazepina), causando una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (vedere la tabella sotto riportata che riassume i risultati con altri antiepilettici).

In vitro l'oxcarbazepina e l'MHD sono deboli induttori delle UDP-glucuronil transferasi (gli effetti sugli enzimi specifici di questa famiglia non sono noti). Pertanto *in vivo* l'oxcarbazepina e

l'MHD possono avere un piccolo effetto induttore sul metabolismo di medicinali che vengono principalmente eliminati per coniugazione mediante le UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia il trattamento con oxcarbazepina o si modifica la dose, possono essere necessarie da 2 a 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di induzione.

In caso di sospensione dell'oxcarbazepina, può essere necessaria una riduzione della dose dei farmaci concomitanti che deve essere decisa sulla base del monitoraggio clinico e/o dei livelli plasmatici. E' probabile che l'induzione diminuisca gradualmente in 2 o 3 settimane dopo la sospensione.

Contraccettivi ormonali: l'oxcarbazepina ha mostrato di avere un'influenza sui due componenti, l'etinilestradiolo (EE) e il levonorgestrel (LNG) di un contraccettivo orale. I valori medi dell'AUC dell'EE e dell'LNG diminuiscono rispettivamente del 48-52% e del 32-52%. Pertanto l'uso concomitante di oxcarbazepina e dei contraccettivi ormonali, può renderli inefficaci (vedere paragrafo 4.4). Deve essere usato un altro metodo anticoncezionale affidabile.

Inibizione enzimatica

L'oxcarbazepina e l'MHD inibiscono il CYP2C19. Pertanto, possono insorgere delle interazioni quando si associano alte dosi di oxcarbazepina con medicinali prevalentemente metabolizzati dal CYP2C19 (ad es. fenitoina). I livelli plasmatici della fenitoina aumentano fino al 40% quando l'oxcarbazepina viene somministrata a dosi di oltre 1200 mg/die (vedere la tabella sottostante che riassume i risultati con gli altri antiepilettici). In questo caso può essere richiesta una riduzione della fenitoina co-somministrata (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali antiepilettici

Le potenziali interazioni tra oxcarbazepina e altri antiepilettici sono state valutate in studi clinici. Gli effetti di queste interazioni sulle AUC e sulle C_{min} sono riassunti nella seguente tabella.

Sommario delle interazioni degli antiepilettici con l'oxcarbazepina.

Antiepilettico associato	Influenza dell'oxcarbazepina sulla concentrazione dell'antiepilettico	Influenza dell'antiepilettico sulla concentrazione dell'MHD
Carbamazepina	Diminuzione del 0-22% (aumento del 30% della carbamazepina-eossido)	Diminuzione del 40%
Clobazam	Non studiata	Nessuna influenza
Felbamato	Non studiata	Nessuna influenza
Lamotrigina	Lieve diminuzione *	Nessuna influenza
Fenobarbital	Aumento del 14-15%	Diminuzione del 30-31%
Fenitoina	Aumento del 0-40%	Diminuzione del 29-35%
Acido valproico	Nessuna influenza	Diminuzione del 0-18%

*I risultati preliminari indicano che l'oxcarbazepina può ridurre le concentrazioni di lamotrigina, può essere importante nei bambini, ma la potenziale interazione dell'oxcarbazepina sembra minore di quella osservata con farmaci concomitanti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbital e fenitoina).

Forti induttori degli enzimi del citocromo P450 (cioè carbamazepina, fenitoina e fenobarbital) hanno mostrato di diminuire i livelli plasmatici dell'MHD negli adulti (29-40%); nei bambini di 4-12 anni la clearance dell'MHD è aumentata di circa il 35% rispetto alla monoterapia quando trattati con uno dei tre antiepilettici induttori enzimatici. La terapia concomitante di oxcarbazepina e lamotrigina è stata associata con un rischio aumentato di eventi avversi (nausea, sonnolenza, capogiri e cefalea). Quando uno o più antiepilettici vengono associati all'oxcarbazepina, devono essere considerati un accurato aggiustamento della dose e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici, sulla base di una valutazione caso per caso, particolarmente nei pazienti pediatrici trattati con lamotrigina.

Con oxcarbazepina non è stata osservata autoinduzione.

Interazioni con altri medicinali

Cimetidina, eritromicina, viloxazina, warfarin e destropropossifene non hanno effetti sulla farmacocinetica dell'MHD.

L'interazione tra oxcarbazepina e IMAO è teoricamente possibile sulla base dei rapporti strutturali dell'oxcarbazepina e degli antidepressivi triciclici.

Pazienti in terapia con antidepressivi triciclici sono stati inclusi in studi clinici e non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti.

L'associazione di litio e oxcarbazepina può causare un aumento della neurotossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio associato all'epilessia e a medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nei nati da donne con epilessia l'incidenza delle malformazioni è da due a tre volte maggiore rispetto a una frequenza di circa il 3% della popolazione generale. Nella popolazione trattata è stato osservato un aumento delle malformazioni con politerapia, tuttavia non è stato chiarito fino a che punto sia responsabile il trattamento rispetto alla malattia.

Tuttavia, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre sia per il feto.

Rischio associato all'oxcarbazepina

I dati clinici sull'esposizione durante la gravidanza sono tuttora insufficienti per valutare il potenziale teratogeno di oxcarbazepina. In studi su animali, a dosi tossiche per la madre, sono stati osservati aumento della mortalità embrionale, sviluppo ritardato e malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Prendendo in considerazione questi dati:

- Se una donna in trattamento con oxcarbazepina inizia una gravidanza o prevede di iniziarla, l'uso di questo prodotto deve essere attentamente rivalutato. Deve essere somministrata la dose minima efficace e quando possibile, la monoterapia deve essere preferita, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza.

- Le pazienti devono essere avvertite riguardo alla possibilità di un aumentato rischio di malformazioni e gli deve essere fornita l'opportunità di uno screening prenatale.
- Durante la gravidanza una terapia antiepilettica efficace con oxcarbazepina non deve essere interrotta, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre sia per il feto.

Monitoraggio e prevenzione:

Gli antiepilettici possono contribuire alla carenza di acido folico, una possibile causa che contribuisce alle anomalie fetali. L'uso di supplementi di acido folico è raccomandato prima e durante la gravidanza. Poiché l'efficacia di quest'integrazione non è provata, la possibilità di una diagnosi prenatale specifica deve essere offerta anche a donne in trattamento con supplementi di acido folico.

Dati ricavati dall'osservazione di un numero limitato di donne dimostrano che i livelli plasmatici del metabolita attivo di oxcarbazepina, il derivato 10-monoidrossilato (MHD), possono gradualmente diminuire durante la gravidanza. Pertanto, in donne sottoposte che ricevono un trattamento con oxcarbazepina durante la gravidanza si raccomanda di controllare attentamente la risposta clinica al fine di assicurare un adeguato controllo delle crisi epilettiche. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di MHD. Nel caso in cui le dosi del medicinale siano state incrementate nel corso della gravidanza potrebbe essere preso in considerazione anche il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di MHD dopo il parto.

Nel neonato:

Nei neonati sono stati riportati disturbi della coagulazione causati da antiepilettici. Per precauzione deve essere somministrata vitamina K₁ come misura preventiva, nelle ultime settimane di gravidanza e al neonato.

Allattamento al seno

L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo (MHD) vengono escreti nel latte materno. È stato trovato per entrambi un rapporto di 0,5 tra la concentrazione di oxcarbazepina nel latte e nel plasma. Gli effetti sul lattante esposto a oxcarbazepina per questa via di somministrazione non sono noti. Pertanto l'oxcarbazepina non deve essere somministrata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'uso di oxcarbazepina è stato associato con reazioni avverse come capogiri o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). Pertanto i pazienti devono essere avvisati che le capacità fisiche e/o mentali richieste per operare macchine e guidare veicoli possono essere alterate.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono sonnolenza, cefalea, capogiri, diplopia, nausea, vomito e affaticamento, che compaiono in oltre il 10% dei pazienti.

Il profilo degli effetti indesiderati classificati per sistemi è basato su eventi avversi in studi clinici valutati come correlati a oxcarbazepina. Inoltre, sono stati presi in considerazione, segnalazioni clinicamente significative di reazioni avverse da programmi ad uso compassionevole o dall'esperienza post-marketing.

Frequenze stimate: molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100 - < 1/10$; non comune: $\geq 1/1000 - < 1/100$; raro: $\geq 1/10.000 - < 1/1000$; molto raro: $< 1/10.000$; non note: non possono essere definite sulla base dei dati disponibili

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico Non comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia Depressione midollare, anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario Molto raro: Non nota:	Ipersensibilità Reazioni anafilattiche, Eruzione cutanea al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) **
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Molto raro: Non nota	Iponatriemia Iponatriemia associata a segni e sintomi quali attacchi epilettici, confusione, ridotto livello di coscienza, encefalopatia (vedere anche patologie del sistema nervoso per ulteriori effetti indesiderati), disturbi della visione (es. visione annebbiata), vomito, nausea § Ipotiroidismo
Disturbi psichiatrici Comune:	Stato confusionale, depressione, apatia, Agitazione (es. nervosismo), labilità affettiva
Patologie del sistema nervoso Molto comune: Comune:	Sonnolenza, cefalea, capogiri. Atassia, tremore, nistagmo, disturbi dell'attenzione, amnesia
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune:	Diplopia Visione annebbiata, disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune:	Vertigini
Patologie cardiache Molto raro:	Aritmia, blocco atrio-ventricolare

Patologie vascolari: Non nota:	Ipertensione
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea, vomito Diarrea, stitichezza, dolore addominale. Pancreatite e/o aumento della lipasi e/o dell'amilasi
Patologie epatobiliari Molto raro:	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Non comune: Molto raro:	Eruzione cutanea, alopecia, acne Orticaria Angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto raro:	Lupus eritematoso sistemico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Affaticamento. Astenia.
Esami diagnostici Non comuni: Non nota:	Aumento degli enzimi epatici e della fosfatasi alcalina Diminuzione del T4 (con significato clinico non chiaro)

* In accordo alla classificazione della classe di frequenza CIOMS III

§ Molto raramente durante l'uso di oxcarbazepina può svilupparsi iponatriemia clinicamente rilevante (sodio <125 mmoli/l). Generalmente compare durante i primi 3 mesi di trattamento, benché vi siano stati pazienti che hanno sviluppato un livello sierico del sodio <125 mmoli/l a più di un anno dopo l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

** Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e casi descritti in letteratura (frequenza non nota):
Le seguenti reazioni avverse sono state derivate dall'esperienza post-marketing con oxcarbazepina tramite segnalazioni spontanee e casi di letteratura. Poiché tali reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza che viene quindi classificata come non nota.

Ipersensibilità (inclusa ipersensibilità multi-organo) caratterizzata da manifestazioni come rash, febbre. Altri organi o sistemi possono essere interessati, come il sangue e il sistema linfatico (es. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatia, splenomegalia), il fegato (ad esempio, test di funzionalità epatica anormali, epatite), i muscoli e le articolazioni (ad esempio gonfiore articolare, mialgia, artralgia), il sistema nervoso (es. encefalopatia epatica), il rene (ad esempio proteinuria, nefrite interstiziale, insufficienza renale), i polmoni (es. dispnea, edema polmonare, asma, broncospasmo, malattia polmonare interstiziale), angioedema.

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo

Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con oxcarbazepina. Non è stato identificato il meccanismo attraverso il quale oxcarbazepina influenza il metabolismo osseo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati isolati casi di sovradosaggio. La dose massima assunta è stata di circa 24.000 mg. Tutti i pazienti sono guariti con trattamento sintomatico.

Sintomi:

I sintomi del sovradosaggio comprendono sonnolenza, capogiri, nausea, vomito, ipercinesia, iposodiemia, atassia e nistagmo.

Trattamento:

Non esiste un antidoto specifico. Deve essere fornito un adeguato trattamento sintomatico e di supporto. Devono essere prese in considerazione la rimozione del medicinale mediante lavaggio gastrico e/o l'inattivazione con somministrazione di carbone attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, Derivati della carboxamide

Codice ATC: N03AF02

Meccanismo d'azione

L'attività farmacologica dell'oxcarbazepina si esercita primariamente attraverso il suo metabolita (MHD) (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che il meccanismo d'azione dell'oxcarbazepina e dell'MHD sia basato principalmente sul blocco dei canali di sodio voltaggio-sensibili, con conseguente stabilizzazione delle membrane neuronali sovraeccitate, inibizione delle scariche neuronali ripetitive e diminuzione della propagazione degli impulsi sinaptici. Inoltre l'aumentata conduttanza del potassio e la modulazione dei canali di calcio attivati ad alto voltaggio, può contribuire all'effetto anticonvulsivante. Non è stata trovata alcuna significativa interazione con i neurotrasmettitori cerebrali o con i siti dei recettori di modulazione.

Effetti farmacodinamici

L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo sono potenti ed efficaci anticonvulsivanti negli animali. Proteggono i roditori dalle crisi tonico-cloniche generalizzate e, in misura minore, dalle crisi cloniche, e bloccano o riducono la frequenza delle crisi parziali cronicamente ricorrenti in scimmie Rhesus con impianto di alluminio. Non è stata osservata alcuna tolleranza (cioè attenuazione dell'attività anticonvulsiva) alle crisi tonico-cloniche nei topi e nei ratti trattati quotidianamente per 5 gg o 4 settimane rispettivamente con oxcarbazepina o con MHD.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'oxcarbazepina viene completamente assorbita ed estesamente metabolizzata nel suo metabolita attivo (MHD).

Dopo somministrazione di una dose singola di 600 mg di oxcarbazepina, in volontari sani maschi a digiuno, la C_{max} dell'MHD è stata di 34 $\mu\text{mol/l}$, con un corrispondente T_{max} mediano di 4,5 ore.

In uno studio sull'equilibrio di massa nell'uomo, solo il 2% della radioattività totale nel plasma era dovuta all'oxcarbazepina immodificato, il 70% era dovuto all'MHD e il rimanente era attribuibile a metaboliti secondari minori che venivano rapidamente eliminati.

Il cibo non ha effetto sulla velocità e sull'entità dell'assorbimento dell'oxcarbazepina, pertanto l'oxcarbazepina può essere assunta con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione dell'MHD è di 49 litri.

Circa il 40% dell'MHD è legato alle proteine, principalmente all'albumina. Il legame è risultato indipendente dalla concentrazione sierica entro l'intervallo terapeuticamente utile. L'oxcarbazepina e l'MHD non si legano alla glicoproteina acida alfa-1.

L'oxcarbazepina e l'MHD attraversano la placenta. In un caso le concentrazioni plasmatiche materna e neonatale dell'MHD sono risultate uguali.

Biotrasformazione

L'oxcarbazepina viene rapidamente ridotta dagli enzimi citosolici del fegato a MHD, che è il principale responsabile dell'effetto farmacologico dell'oxcarbazepina. L'MHD viene successivamente metabolizzato per coniugazione con l'acido glicuronico. Quantità minori (4% della dose) vengono ossidate a metaboliti farmacologicamente inattivi (10, 11-idrossi derivati, DHD).

Eliminazione

L'oxcarbazepina viene eliminata dall'organismo per la maggior parte in forma di metaboliti che sono escreti principalmente dai reni. Più del 95% della dose compare nelle urine, con meno dell'1% di oxcarbazepina immodificata. L'escrezione fecale comprende meno del 4% della dose somministrata. Circa l'80% della dose viene escretata nelle urine sia come glucuronide dell'MHD

(49%) sia come MHD immodificato (27%), mentre i metaboliti inattivi costituiscono circa il 3% e i coniugati dell'oxcarbazepina il 13% della dose.

L'oxcarbazepina viene rapidamente eliminata dal plasma con un'emivita apparente di 1,3 – 2,3 ore. All'opposto, l'emivita apparente dell'MHD è mediamente di $9,3 \pm 1,8$ ore.

Linearità e proporzionalità della dose

Le concentrazioni allo "steady state" dell'MHD sono raggiunte in 2-3 giorni nei pazienti cui l'oxcarbazepina viene data 2 volte al giorno. Allo "steady state" la farmacocinetica dell'MHD è lineare e mostra una proporzionalità con la dose nell'intervallo di dose da 300 a 2400 mg/die.

Popolazioni speciali

Pazienti con funzione epatica compromessa

La farmacocinetica e il metabolismo dell'oxcarbazepina e dell'MHD sono state valutate in volontari sani e in soggetti con compromissione epatica dopo dosi singole orali di 900 mg. La compromissione epatica da lieve a moderata non influenza la farmacocinetica dell'oxcarbazepina e dell'MHD.

L'oxcarbazepina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica.

Pazienti con danno renale

Vi è una correlazione lineare tra la clearance della creatinina e la clearance renale dell'MHD. Quando l'oxcarbazepina viene somministrata a dosi singole di 300 mg in pazienti con danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'emivita di eliminazione dell'MHD viene prolungata del 60-90% (16-19 ore) con un aumento di due volte dell'AUC rispetto agli adulti con funzione renale normale (10 ore).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica dell'oxcarbazepina è stata valutata in studi clinici in pazienti pediatrici che prendevano oxcarbazepina a dosi di 10-60 mg/kg/die. La clearance dell'MHD aggiustata per il peso, diminuisce al crescere dell'età e del peso avvicinandosi a quella degli adulti. La clearance media aggiustata per il peso, in bambini da 4 a 12 anni, è circa il 40% maggiore di quella degli adulti. Pertanto, l'esposizione all'MHD attesa in questi bambini è di circa 2/3 di quella degli adulti trattati con una dose simile aggiustata per il peso. Poiché il peso aumenta, per i pazienti di 13 anni e oltre ci si aspetta che la clearance dell'MHD, aggiustata per il peso, raggiunga quella degli adulti.

Gravidanza

Dati ricavati dall'osservazione di un numero limitato di donne dimostrano che i livelli plasmatici del metabolita attivo di MHD possono gradualmente diminuire durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

Persone anziane

Dopo somministrazione di dosi singole (300 mg) e multiple (600 mg/die) di oxcarbazepina in volontari anziani (60-82 anni), le concentrazioni plasmatiche massime e i valori di AUC

dell'MHD erano del 30-60% maggiori che in volontari più giovani (18-32 anni). I confronti delle clearance della creatinina in volontari anziani e giovani indicano che la differenza era dovuta a riduzioni della creatinina legate all'età.

Non vi sono raccomandazioni speciali per la dose poiché le dosi terapeutiche vengono aggiustate individualmente.

Sesso

Non sono state osservate differenze di farmacocinetica legate al sesso in bambini, adulti o anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, sicurezza farmacologica e genotossicità con l'oxcarbazepina e il suo metabolita farmacologicamente attivo, l'MHD.

Evidenza di nefrotossicità è stata notata in studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti ma non nei cani o nei topi. Poiché non vi sono rapporti di tali effetti nei pazienti, la rilevanza clinica di questi risultati nei ratti rimane ignota.

Test di immunostimolazione nei topi mostrano che l'MHD (e in minor misura l'oxcarbazepina) può indurre ipersensibilità ritardata.

Studi sugli animali hanno rivelato effetti quali aumenti dell'incidenza della mortalità embrionale e alcuni ritardi dello sviluppo prenatale e/o postatale, a dosi tossiche per la madre. Vi è stato un aumento delle malformazioni fetali nel ratto in uno degli otto studi di tossicità embrionale, che sono stati condotti sia con oxcarbazepina sia con il suo metabolita farmacologicamente attivo (MHD) a dosi che hanno mostrato anche tossicità materna (vedere paragrafo 4.6).

Negli studi di carcinogenesi, negli animali trattati sono stati indotti tumori epatici (ratti e topi), testicolari e a cellule granulari nel tratto genitale femminile (ratti). La comparsa di tumori epatici è stata molto probabilmente una conseguenza dell'induzione degli enzimi microsomiali epatici; un effetto induttivo che, benché non possa essere escluso, è debole o assente nei pazienti trattati con oxcarbazepina. I tumori testicolari possono essere stati indotti da elevate concentrazioni dell'ormone luteinizzante. Data l'assenza di tali aumenti nell'uomo, questi tumori sono considerati di nessuna rilevanza clinica. Un aumento dose-dipendente dell'incidenza dei tumori a cellule granulari del tratto genitale femminile (cervice e vagina) è stato notato in studi di carcinogenesi nel ratto con MHD. Questi effetti sono comparsi a livelli di esposizione comparabili con quelli previsti dall'esposizione clinica. Il meccanismo dello sviluppo di tali tumori non è stato chiarito. Pertanto, la rilevanza clinica di questi tumori è ignota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Crospovidone

Ipromellosa

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ossido di ferro nero (E172)

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Macrogol 4000

Ferro ossido rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC-PVdC chiaro/alluminio

Confezioni da 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 compresse rivestite con film.

Contenitori per compresse in polipropilene, con tappo in polietilene a prova di manomissione e dispositivo di riempimento in polietilene, opzionale.

Confezioni da 100, 200 e 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

600 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702103

600 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702115

600 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702127

600 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702139

600 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702141

600 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702154
600 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore per compresse PP AIC N.
037702166_

600 mg compresse rivestite con film 200 compresse in contenitore per compresse PP AIC N.
037702178_

600 mg compresse rivestite con film 500 compresse in contenitore per compresse PP AIC N.
037702180_

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Ottobre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxcarbazepina Mylan Generics 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di oxcarbazepina.

Eccipiente con effetto noto:

La compressa da 300 mg contiene: 2,46 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Compressa beige, oblunga, convessa, rivestita con film, con inciso "OX|300" su di un lato e "G|G" sull'altro. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oxcarbazepina è indicata per il trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in crisi tonico-cloniche.

L'oxcarbazepina è indicata per l'uso come monoterapia o come terapia aggiuntiva in adulti e bambini di 6 anni e oltre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con oxcarbazepina, sia somministrato in monoterapia che come terapia aggiuntiva, deve essere iniziato con una dose clinicamente efficace, suddivisa in due somministrazioni. La dose può essere aumentata secondo la risposta clinica del paziente. Quando altri antiepilettici vengono sostituiti dall'oxcarbazepina, la dose dell'antiepilettico concomitante deve essere ridotta gradualmente all'inizio della terapia con oxcarbazepina.

Le seguenti raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti, in assenza di una funzionalità renale ridotta (vedere paragrafo 5.2). Il monitoraggio dei livelli plasmatici non è necessario per ottimizzare la terapia con oxcarbazepina.

Adulti

Monoterapia

La terapia con oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisi in due somministrazioni. Se indicato da un punto di vista clinico, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die a intervalli di circa una settimana, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici si ottengono a dosi tra 600 mg/die e 2400 mg/die.

Studi controllati in monoterapia, in pazienti correntemente non trattati con antiepilettici, hanno mostrato che una dose efficace è 1200 mg/die; tuttavia la dose di 2400 mg/die è risultata essere efficace nei pazienti più refrattari passati dalla terapia con altri antiepilettici alla monoterapia con oxcarbazepina.

In un ambiente ospedaliero controllato, sono stati effettuati aumenti della dose fino ad arrivare 2400 mg/die lungo un periodo di 48 ore.

Terapia aggiuntiva

La terapia con oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisi in due somministrazioni. Se indicato da un punto di vista clinico, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die a intervalli di circa una settimana, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici si ottengono a dosi tra 600 mg/die e 2400 mg/die.

Dosi da 600 a 2400 mg/die sono risultate efficaci in uno studio controllato con terapia aggiuntiva, benché la maggior parte dei pazienti non sia stata in grado di tollerare la dose da 2400 mg/die senza una riduzione della terapia antiepilettica concomitante, principalmente a causa di eventi avversi relativi al Sistema Nervoso Centrale. Dosi superiori a 2400 mg/die non sono state sistematicamente studiate in sperimentazioni cliniche.

Persone anziane

Negli anziani con compromissione della funzione renale si raccomanda l'aggiustamento della dose (vedere "Pazienti con compromissione renale"). Per i pazienti a rischio di iposodiemia vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica di 6 anni e oltre

Nella monoterapia e nella terapia aggiuntiva, l'oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 8-10 mg/kg/die, suddivisi in due somministrazioni. Nella terapia aggiuntiva, gli effetti terapeutici sono stati visti a una dose mediana di mantenimento di circa 30 mg/kg/die. Se indicato da un punto di vista clinico, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 10 mg/kg/die a intervalli di circa una settimana, a partire dalla dose iniziale, fino a una dose di 46 mg/kg/die, per raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2).

L'uso dell'oxcarbazepina è raccomandato in bambini di 6 anni e oltre. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi clinici controllati in circa 230 bambini al di sotto di 6 anni (fino a 1 mese). L'uso di oxcarbazepina non è raccomandato in bambini al di sotto di 6 anni a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Tutte le precedenti raccomandazioni posologiche (adulti, anziani e bambini) sono basate su dosi studiate in sperimentazioni cliniche per tutti i gruppi di età. Tuttavia, quando appropriato, possono essere considerate dosi iniziali più basse.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. L'oxcarbazepina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica, pertanto si deve esercitare cautela quando si trattano pazienti gravemente compromessi (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con danno renale

Nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'oxcarbazepina deve essere iniziata con metà della dose iniziale solita (300 mg/die) e aumentata a intervalli almeno settimanali, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2).

L'aumento della dose in pazienti con danno renale può richiedere una più attenta osservazione.

Modo di somministrazione

Uso orale

L'oxcarbazepina può essere presa con o senza cibo

Le compresse hanno una linea di frattura e possono essere divise in 2 metà al fine di rendere più facile la deglutizione da parte del paziente. Per i bambini che non possono ingerire le compresse o in cui la dose richiesta non può essere somministrata usando le compresse, sono disponibili altre forme farmaceutiche contenenti oxcarbazepina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualunque degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di classe I (immediata) compresi eruzione cutanea, prurito, orticaria, angioedema e casi di anafilassi. Casi di anafilassi e angioedema a carico della laringe, della glottide, delle labbra e delle palpebre sono stati segnalati dopo l'assunzione della prima o delle successive dosi di oxcarbazepina. Se in un paziente si verificano queste reazioni dopo il trattamento con oxcarbazepina, si deve interrompere la somministrazione di oxcarbazepina e si deve iniziare una terapia alternativa.

I pazienti in cui si sono verificate reazioni di ipersensibilità alla carbamazepina devono essere informati che il 25-30% circa degli stessi pazienti può ripresentare simili reazioni (es. gravi reazioni cutanee) dopo l'assunzione di oxcarbazepina (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità, incluse le reazioni a carico di più organi, possono verificarsi anche in pazienti che non hanno avuto episodi precedenti di ipersensibilità alla carbamazepina. Tali reazioni possono interessare la cute, il fegato, il sistema emolinfopoietico o altri organi, sia singolarmente sia contemporaneamente nel caso di una reazione sistemica (vedere paragrafo 4.8).

In generale, se si verificano segni e sintomi che fanno sospettare reazioni di ipersensibilità, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di oxcarbazepina.

Effetti dermatologici

Gravi reazioni dermatologiche, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso di oxcarbazepina. I pazienti con gravi reazioni dermatologiche possono richiedere l'ospedalizzazione, perché queste reazioni possono costituire un rischio per la vita e molto raramente possono essere fatali. Casi associati all'oxcarbazepina sono comparsi sia negli adulti sia nei bambini. Il tempo mediano di comparsa è risultato di 19 giorni. Sono stati riportati diversi casi isolati di ricomparsa di gravi reazioni cutanee dopo ri-somministrazione di oxcarbazepina. I pazienti che sviluppano una reazione cutanea con oxcarbazepina devono essere prontamente valutati e l'oxcarbazepina deve essere immediatamente sospesa a meno che l'eruzione cutanea non sia chiaramente non correlato al farmaco. In caso di sospensione del trattamento, si deve prendere in considerazione la sostituzione dell'oxcarbazepina con altri antiepilettici per evitare attacchi epilettici da abbandono. Il trattamento con oxcarbazepina non deve essere ripreso in pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di una reazione da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Allele HLA-B*1502 – nella popolazione cinese di etnia Han, thailandese e nelle altre popolazioni asiatiche.

Negli individui di origine cinese di etnia Han e di origine thailandese la positività all'allele HLA-B* 1502 ha dimostrato di essere fortemente associata con il rischio di sviluppare gravi reazioni cutanee come la sindrome di Steven-Johnson (SJS) durante il trattamento con carbamazepina.

La struttura chimica di oxcarbazepina è simile a quella della carbamazepina, ed è possibile che i pazienti che sono positivi per HLA-B* 1502 possono anche essere a rischio di sviluppare la SJS dopo il trattamento con oxcarbazepina. Alcuni dati suggeriscono che tale associazione esiste per oxcarbazepina. La prevalenza di portatori dell'allele HLA-B* 1502 è di circa il 10% nelle popolazioni cinesi di etnia Han e thailandesi. Quando possibile, questi individui dovrebbero essere sottoposti a screening per questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di queste origini risultano positivi per l'allele HLA-B* 1502, l'uso di Oxcarbazepina Mylan Generics può essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi.

A causa della prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad esempio superiori al 15% nelle Filippine e Malesia), il test nelle popolazioni geneticamente a rischio per la presenza dell'allele HLA-B* 1502 può essere considerato.

La prevalenza dell'allele HLA-B* 1502 è trascurabile, ad esempio nelle popolazioni di origine europea, africana, in un campione di popolazione ispanica, nei giapponesi e nei coreani (<1%).

Allele HLA-A*3101- nella popolazione a discendenza europea e nella popolazione giapponese.

Alcuni dati suggeriscono che l'HLA-A* 3101 è associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse cutanee indotte da carbamazepina tra cui SJS e TEN, rash con eosinofilia (DRESS), o una pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) meno grave e rash maculopapulare nelle persone di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A* 3101 varia ampiamente tra le popolazioni etniche. L'allele HLA-A * 3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa il 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A* 3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee (per lo più meno gravi) indotte da assunzione di carbamazepina dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non vi sono sufficienti dati a sostegno della raccomandazione per uno screening dell'HLA-A* 3101 prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di discendenza europea o di origine giapponese risultano essere positivi all'allele HLA-A* 3101, l'uso di carbamazepina o di sostanze chimicamente correlate, deve essere preso in considerazione solo se i benefici sono superiori ai rischi.

Iponatremia

Livelli sierici del sodio sotto le 125 mmoli/l, di solito asintomatici e tali da non richiedere aggiustamento della terapia, sono stati osservati nel 2,7% dei pazienti trattati con oxcarbazepina. L'esperienza dagli studi clinici mostra che i livelli sierici del sodio ritornano verso la norma quando il dosaggio dell'oxcarbazepina viene ridotto, sospeso o quando il paziente viene trattato in modo conservativo (ad es. con ridotta assunzione di liquidi). Nei pazienti con pregresse condizioni renali associate con bassi livelli di sodio o in pazienti trattati contemporaneamente con medicinali che abbassano i livelli di sodio (ad es. diuretici, desmopressina) o con FANS (ad es. indometacina), i livelli sierici del sodio devono essere misurati prima di iniziare la terapia. Successivamente i livelli del sodio devono essere misurati dopo circa 2 settimane e poi a intervalli mensili durante i primi 3 mesi di terapia, o secondo le necessità cliniche. Questi fattori di rischio possono applicarsi specialmente a pazienti anziani. Per i pazienti in terapia con oxcarbazepina, quando iniziano il trattamento con medicinali che abbassano i livelli di sodio, si deve seguire lo stesso approccio per quanto riguarda il controllo dei livelli di sodio. In generale, se durante la terapia con oxcarbazepina compaiono sintomi clinici che suggeriscono un'iposodiemia (vedere paragrafo 4.8), deve essere presa in considerazione la valutazione dei livelli sierici del sodio. Altri pazienti possono avere una valutazione del sodio sierico come parte dei loro esami di laboratorio di routine.

Tutti i pazienti con insufficienza cardiaca anche secondaria devono essere sottoposti a un regolare controllo del peso per valutare la comparsa di ritenzione idrica. In caso di ritenzione idrica o di peggioramento delle condizioni cardiache, deve essere controllato il sodio sierico. Se si osserva iposodiemia, un'importante contromisura è data dalla riduzione dell'apporto idrico. Poiché l'oxcarbazepina può, molto raramente, portare a una compromissione della conduzione cardiaca, i pazienti con preesistenti disturbi della conduzione (ad es. blocco atrio-ventricolare, aritmia) devono essere seguiti attentamente.

Funzionalità epatica

Sono stati riportati casi molto rari di epatite che nella maggior parte dei casi si sono risolti favorevolmente. Quando si sospetti un evento epatico, deve essere valutata la funzione epatica e deve essere considerata la sospensione della oxcarbazepina.

Effetti ematologici

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati, in pazienti trattati con oxcarbazepina, casi molto rari di agranulocitosi, anemia aplastica e pancitopenia (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora si verificano segni di depressione midollare significativa.

Comportamento suicida

Casi di ideazione e comportamento suicida sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicida.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con oxcarbazepina.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicida e in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti a avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicida.

Contraccettivi ormonali

Le pazienti in età fertile devono essere avvertite che l'uso concomitante di oxcarbazepina con contraccettivi ormonali può rendere questo tipo di contraccettivi inefficaci (vedere paragrafo 4.5). Quando si usa oxcarbazepina si raccomanda l'uso addizionale di misure contraccettive non ormonali.

Alcool

Si deve esercitare cautela in caso di assunzione di alcool in associazione con l'oxcarbazepina a causa di un possibile effetto sedativo additivo.

Interruzione del trattamento

Come per tutti gli altri medicinali antiepilettici, l'oxcarbazepina deve essere sospesa gradualmente per minimizzare il rischio potenziale di un'augmentata frequenza delle crisi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo prodotto medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Induzione enzimatica

L'oxcarbazepina e il suo metabolita farmacologicamente attivo (il monoidrossi derivato, MHD) sono deboli induttori *in vitro* e *in vivo* degli enzimi CYP3A4 e CYP3A5 del citocromo P450, responsabili del metabolismo di un grande numero di farmaci, per esempio: immunosoppressori (ad es. ciclosporina, tacrolimus), contraccettivi orali (vedi oltre) e alcuni altri antiepilettici (ad es. carbamazepina), causando una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (vedere la tabella sotto riportata che riassume i risultati con altri antiepilettici).

In vitro l'oxcarbazepina e l'MHD sono deboli induttori delle UDP-glucuronil transferasi (gli effetti sugli enzimi specifici di questa famiglia non sono noti). Pertanto *in vivo* l'oxcarbazepina e

l'MHD possono avere un piccolo effetto induttore sul metabolismo di medicinali che vengono principalmente eliminati per coniugazione mediante le UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia il trattamento con oxcarbazepina o si modifica la dose, possono essere necessarie da 2 a 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di induzione.

In caso di sospensione dell'oxcarbazepina, può essere necessaria una riduzione della dose dei farmaci concomitanti che deve essere decisa sulla base del monitoraggio clinico e/o dei livelli plasmatici. E' probabile che l'induzione diminuisca gradualmente in 2 o 3 settimane dopo la sospensione.

Contraccettivi ormonali: l'oxcarbazepina ha mostrato di avere un'influenza sui due componenti, l'etinilestradiolo (EE) e il levonorgestrel (LNG) di un contraccettivo orale. I valori medi dell'AUC dell'EE e dell'LNG diminuiscono rispettivamente del 48-52% e del 32-52%. Pertanto l'uso concomitante di oxcarbazepina e dei contraccettivi ormonali, può renderli inefficaci (vedere paragrafo 4.4). Deve essere usato un altro metodo anticoncezionale affidabile.

Inibizione enzimatica

L'oxcarbazepina e l'MHD inibiscono il CYP2C19. Pertanto, possono insorgere delle interazioni quando si associano alte dosi di oxcarbazepina con medicinali prevalentemente metabolizzati dal CYP2C19 (ad es. fenitoina). I livelli plasmatici della fenitoina aumentano fino al 40% quando l'oxcarbazepina viene somministrata a dosi di oltre 1200 mg/die (vedere la tabella sottostante che riassume i risultati con gli altri antiepilettici). In questo caso può essere richiesta una riduzione della fenitoina co-somministrata (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali antiepilettici

Le potenziali interazioni tra oxcarbazepina e altri antiepilettici sono state valutate in studi clinici. Gli effetti di queste interazioni sulle AUC e sulle C_{min} sono riassunti nella seguente tabella.

Sommario delle interazioni degli antiepilettici con l'oxcarbazepina.

Antiepilettico associato	Influenza dell'oxcarbazepina sulla concentrazione dell'antiepilettico	Influenza dell'antiepilettico sulla concentrazione dell'MHD
Carbamazepina	Diminuzione del 0-22% (aumento del 30% della carbamazepina-eossido)	Diminuzione del 40%
Clobazam	Non studiata	Nessuna influenza
Felbamato	Non studiata	Nessuna influenza
Lamotrigina	Lieve diminuzione *	Nessuna influenza
Fenobarbital	Aumento del 14-15%	Diminuzione del 30-31%
Fenitoina	Aumento del 0-40%	Diminuzione del 29-35%
Acido valproico	Nessuna influenza	Diminuzione del 0-18%

*I risultati preliminari indicano che l'oxcarbazepina può ridurre le concentrazioni di lamotrigina, può essere importante nei bambini, ma la potenziale interazione dell'oxcarbazepina sembra minore di quella osservata con farmaci concomitanti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbital e fenitoina).

Forti induttori degli enzimi del citocromo P450 (cioè carbamazepina, fenitoina e fenobarbital) hanno mostrato di diminuire i livelli plasmatici dell'MHD negli adulti (29-40%); nei bambini di 4-12 anni la clearance dell'MHD è aumentata di circa il 35% rispetto alla monoterapia quando trattati con uno dei tre antiepilettici induttori enzimatici. La terapia concomitante di oxcarbazepina e lamotrigina è stata associata con un rischio aumentato di eventi avversi (nausea, sonnolenza, capogiri e cefalea). Quando uno o più antiepilettici vengono associati all'oxcarbazepina, devono essere considerati un accurato aggiustamento della dose e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici, sulla base di una valutazione caso per caso, particolarmente nei pazienti pediatrici trattati con lamotrigina.

Con oxcarbazepina non è stata osservata autoinduzione.

Interazioni con altri medicinali

Cimetidina, eritromicina, viloxazina, warfarin e destropropossifene non hanno effetti sulla farmacocinetica dell'MHD.

L'interazione tra oxcarbazepina e IMAO è teoricamente possibile sulla base dei rapporti strutturali dell'oxcarbazepina e degli antidepressivi triciclici.

Pazienti in terapia con antidepressivi triciclici sono stati inclusi in studi clinici e non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti.

L'associazione di litio e oxcarbazepina può causare un aumento della neurotossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio associato all'epilessia e a medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nei nati da donne con epilessia l'incidenza delle malformazioni è da due a tre volte maggiore rispetto a una frequenza di circa il 3% della popolazione generale. Nella popolazione trattata è stato osservato un aumento delle malformazioni con politerapia, tuttavia non è stato chiarito fino a che punto sia responsabile il trattamento rispetto alla malattia.

Tuttavia, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre sia per il feto.

Rischio associato all'oxcarbazepina

I dati clinici sull'esposizione durante la gravidanza sono tuttora insufficienti per valutare il potenziale teratogeno di oxcarbazepina. In studi su animali, a dosi tossiche per la madre, sono stati osservati aumento della mortalità embrionale, sviluppo ritardato e malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Prendendo in considerazione questi dati:

- Se una donna in trattamento con oxcarbazepina inizia una gravidanza o prevede di iniziarla, l'uso di questo prodotto deve essere attentamente rivalutato. Deve essere somministrata la dose minima efficace e quando possibile, la monoterapia deve essere preferita, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza.

- Le pazienti devono essere avvertite riguardo alla possibilità di un aumentato rischio di malformazioni e gli deve essere fornita l'opportunità di uno screening prenatale.
- Durante la gravidanza una terapia antiepilettica efficace con oxcarbazepina non deve essere interrotta, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre sia per il feto.

Monitoraggio e prevenzione:

Gli antiepilettici possono contribuire alla carenza di acido folico, una possibile causa che contribuisce alle anomalie fetali. L'uso di supplementi di acido folico è raccomandato prima e durante la gravidanza. Poiché l'efficacia di quest'integrazione non è provata, la possibilità di una diagnosi prenatale specifica deve essere offerta anche a donne in trattamento con supplementi di acido folico.

Dati ricavati dall'osservazione di un numero limitato di donne dimostrano che i livelli plasmatici del metabolita attivo di oxcarbazepina, il derivato 10-monoidrossilato (MHD), possono gradualmente diminuire durante la gravidanza. Pertanto, in donne sottoposte che ricevono un trattamento con oxcarbazepina durante la gravidanza si raccomanda di controllare attentamente la risposta clinica al fine di assicurare un adeguato controllo delle crisi epilettiche. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di MHD. Nel caso in cui le dosi del medicinale siano state incrementate nel corso della gravidanza potrebbe essere preso in considerazione anche il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di MHD dopo il parto.

Nel neonato:

Nei neonati sono stati riportati disturbi della coagulazione causati da antiepilettici. Per precauzione deve essere somministrata vitamina K₁ come misura preventiva, nelle ultime settimane di gravidanza e al neonato.

Allattamento al seno

L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo (MHD) vengono escreti nel latte materno. È stato trovato per entrambi un rapporto di 0,5 tra la concentrazione di oxcarbazepina nel latte e nel plasma. Gli effetti sul lattante esposto a oxcarbazepina per questa via di somministrazione non sono noti. Pertanto l'oxcarbazepina non deve essere somministrata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'uso di oxcarbazepina è stato associato con reazioni avverse come capogiri o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). Pertanto i pazienti devono essere avvisati che le capacità fisiche e/o mentali richieste per operare macchine e guidare veicoli possono essere alterate.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono sonnolenza, cefalea, capogiri, diplopia, nausea, vomito e affaticamento, che compaiono in oltre il 10% dei pazienti.

Il profilo degli effetti indesiderati classificati per sistemi è basato su eventi avversi in studi clinici valutati come correlati a oxcarbazepina. Inoltre, sono stati presi in considerazione, segnalazioni clinicamente significative di reazioni avverse da programmi ad uso compassionevole o dall'esperienza post-marketing.

Frequenze stimate: molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$; molto raro: $< 1/10.000$; non note: non possono essere definite sulla base dei dati disponibili

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico Non comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia Depressione midollare, anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario Molto raro: Non nota:	Ipersensibilità Reazioni anafilattiche, Eruzione cutanea al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) **
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Molto raro: Non nota	Iponatriemia Iponatriemia associata a segni e sintomi quali attacchi epilettici, confusione, ridotto livello di coscienza, encefalopatia (vedere anche patologie del sistema nervoso per ulteriori effetti indesiderati), disturbi della visione (es. visione annebbiata), vomito, nausea § Ipotiroidismo
Disturbi psichiatrici Comune:	Stato confusionale, depressione, apatia, Agitazione (es. nervosismo), labilità affettiva
Patologie del sistema nervoso Molto comune: Comune:	Sonnolenza, cefalea, capogiri. Atassia, tremore, nistagmo, disturbi dell'attenzione, amnesia
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune:	Diplopia Visione annebbiata, disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune:	Vertigini
Patologie cardiache Molto raro:	Aritmia, blocco atrio-ventricolare

Patologie vascolari: Non nota:	Ipertensione
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea, vomito Diarrea, stitichezza, dolore addominale. Pancreatite e/o aumento della lipasi e/o dell'amilasi
Patologie epatobiliari Molto raro:	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Non comune: Molto raro:	Eruzione cutanea, alopecia, acne Orticaria Angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto raro:	Lupus eritematoso sistemico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Affaticamento. Astenia.
Esami diagnostici Non comuni: Non nota:	Aumento degli enzimi epatici e della fosfatasi alcalina Diminuzione del T4 (con significato clinico non chiaro)

* In accordo alla classificazione della classe di frequenza CIOMS III

§ Molto raramente durante l'uso di oxcarbazepina può svilupparsi iponatriemia clinicamente rilevante (sodio <125 mmoli/l). Generalmente compare durante i primi 3 mesi di trattamento, benché vi siano stati pazienti che hanno sviluppato un livello sierico del sodio <125 mmoli/l a più di un anno dopo l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

** Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e casi descritti in letteratura (frequenza non nota):
Le seguenti reazioni avverse sono state derivate dall'esperienza post-marketing con oxcarbazepina tramite segnalazioni spontanee e casi di letteratura. Poiché tali reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza che viene quindi classificata come non nota.

Ipersensibilità (inclusa ipersensibilità multi-organo) caratterizzata da manifestazioni come rash, febbre. Altri organi o sistemi possono essere interessati, come il sangue e il sistema linfatico (es. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatia, splenomegalia), il fegato (ad esempio, test di funzionalità epatica anormale, epatite), i muscoli e le articolazioni (ad esempio gonfiore articolare, mialgia, artralgia), il sistema nervoso (es. encefalopatia epatica), il rene (ad esempio proteinuria, nefrite interstiziale, insufficienza renale), i polmoni (es. dispnea, edema polmonare, asma, broncospasmo, malattia polmonare interstiziale), angioedema.

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo

Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con oxcarbazepina. Non è stato identificato il meccanismo attraverso il quale oxcarbazepina influenza il metabolismo osseo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati isolati casi di sovradosaggio. La dose massima assunta è stata di circa 24.000 mg. Tutti i pazienti sono guariti con trattamento sintomatico.

Sintomi:

I sintomi del sovradosaggio comprendono sonnolenza, capogiri, nausea, vomito, ipercinesia, iposodiemia, atassia e nistagmo.

Trattamento:

Non esiste un antidoto specifico. Deve essere fornito un adeguato trattamento sintomatico e di supporto. Devono essere prese in considerazione la rimozione del medicinale mediante lavaggio gastrico e/o l'inattivazione con somministrazione di carbone attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, Derivati della carboxamide

Codice ATC: N03AF02

Meccanismo d'azione

L'attività farmacologica dell'oxcarbazepina si esercita primariamente attraverso il suo metabolita (MHD) (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che il meccanismo d'azione dell'oxcarbazepina e dell'MHD sia basato principalmente sul blocco dei canali di sodio voltaggio-sensibili, con conseguente stabilizzazione delle membrane neuronali sovraeccitate, inibizione delle scariche neuronali ripetitive e diminuzione della propagazione degli impulsi sinaptici. Inoltre l'aumentata conduttanza del potassio e la modulazione dei canali di calcio attivati ad alto voltaggio, può contribuire all'effetto anticonvulsivante. Non è stata trovata alcuna significativa interazione con i neurotrasmettitori cerebrali o con i siti dei recettori di modulazione.

Effetti farmacodinamici

L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo sono potenti ed efficaci anticonvulsivanti negli animali. Proteggono i roditori dalle crisi tonico-cloniche generalizzate e, in misura minore, dalle crisi cloniche, e bloccano o riducono la frequenza delle crisi parziali cronicamente ricorrenti in scimmie Rhesus con impianto di alluminio. Non è stata osservata alcuna tolleranza (cioè attenuazione dell'attività anticonvulsiva) alle crisi tonico-cloniche nei topi e nei ratti trattati quotidianamente per 5 gg o 4 settimane rispettivamente con oxcarbazepina o con MHD.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'oxcarbazepina viene completamente assorbita ed estesamente metabolizzata nel suo metabolita attivo (MHD).

Dopo somministrazione di una dose singola di 600 mg di oxcarbazepina, in volontari sani maschi a digiuno, la C_{max} dell'MHD è stata di 34 $\mu\text{mol/l}$, con un corrispondente T_{max} mediano di 4,5 ore.

In uno studio sull'equilibrio di massa nell'uomo, solo il 2% della radioattività totale nel plasma era dovuta all'oxcarbazepina immodificato, il 70% era dovuto all'MHD e il rimanente era attribuibile a metaboliti secondari minori che venivano rapidamente eliminati.

Il cibo non ha effetto sulla velocità e sull'entità dell'assorbimento dell'oxcarbazepina, pertanto l'oxcarbazepina può essere assunta con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione dell'MHD è di 49 litri.

Circa il 40% dell'MHD è legato alle proteine, principalmente all'albumina. Il legame è risultato indipendente dalla concentrazione sierica entro l'intervallo terapeuticamente utile. L'oxcarbazepina e l'MHD non si legano alla glicoproteina acida alfa-1.

L'oxcarbazepina e l'MHD attraversano la placenta. In un caso le concentrazioni plasmatiche materna e neonatale dell'MHD sono risultate uguali.

Biotrasformazione

L'oxcarbazepina viene rapidamente ridotta dagli enzimi citosolici del fegato a MHD, che è il principale responsabile dell'effetto farmacologico dell'oxcarbazepina. L'MHD viene successivamente metabolizzato per coniugazione con l'acido glicuronico. Quantità minori (4% della dose) vengono ossidate a metaboliti farmacologicamente inattivi (10, 11-idrossi derivati, DHD).

Eliminazione

L'oxcarbazepina viene eliminata dall'organismo per la maggior parte in forma di metaboliti che sono escreti principalmente dai reni. Più del 95% della dose compare nelle urine, con meno dell'1% di oxcarbazepina immodificata. L'escrezione fecale comprende meno del 4% della dose somministrata. Circa l'80% della dose viene escretata nelle urine sia come glucuronide dell'MHD

(49%) sia come MHD immodificato (27%), mentre i metaboliti inattivi costituiscono circa il 3% e i coniugati dell'oxcarbazepina il 13% della dose.

L'oxcarbazepina viene rapidamente eliminata dal plasma con un'emivita apparente di 1,3 – 2,3 ore. All'opposto, l'emivita apparente dell'MHD è mediamente di $9,3 \pm 1,8$ ore.

Linearità e proporzionalità della dose

Le concentrazioni allo "steady state" dell'MHD sono raggiunte in 2-3 giorni nei pazienti cui l'oxcarbazepina viene data 2 volte al giorno. Allo "steady state" la farmacocinetica dell'MHD è lineare e mostra una proporzionalità con la dose nell'intervallo di dose da 300 a 2400 mg/die.

Popolazioni speciali

Pazienti con funzione epatica compromessa

La farmacocinetica e il metabolismo dell'oxcarbazepina e dell'MHD sono state valutate in volontari sani e in soggetti con compromissione epatica dopo dosi singole orali di 900 mg. La compromissione epatica da lieve a moderata non influenza la farmacocinetica dell'oxcarbazepina e dell'MHD.

L'oxcarbazepina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica.

Pazienti con danno renale

Vi è una correlazione lineare tra la clearance della creatinina e la clearance renale dell'MHD. Quando l'oxcarbazepina viene somministrata a dosi singole di 300 mg in pazienti con danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'emivita di eliminazione dell'MHD viene prolungata del 60-90% (16-19 ore) con un aumento di due volte dell'AUC rispetto agli adulti con funzione renale normale (10 ore).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica dell'oxcarbazepina è stata valutata in studi clinici in pazienti pediatrici che prendevano oxcarbazepina a dosi di 10-60 mg/kg/die. La clearance dell'MHD aggiustata per il peso, diminuisce al crescere dell'età e del peso avvicinandosi a quella degli adulti. La clearance media aggiustata per il peso, in bambini da 4 a 12 anni, è circa il 40% maggiore di quella degli adulti. Pertanto, l'esposizione all'MHD attesa in questi bambini è di circa 2/3 di quella degli adulti trattati con una dose simile aggiustata per il peso. Poiché il peso aumenta, per i pazienti di 13 anni e oltre ci si aspetta che la clearance dell'MHD, aggiustata per il peso, raggiunga quella degli adulti.

Gravidanza

Dati ricavati dall'osservazione di un numero limitato di donne dimostrano che i livelli plasmatici del metabolita attivo di MHD possono gradualmente diminuire durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

Persone anziane

Dopo somministrazione di dosi singole (300 mg) e multiple (600 mg/die) di oxcarbazepina in volontari anziani (60-82 anni), le concentrazioni plasmatiche massime e i valori di AUC

dell'MHD erano del 30-60% maggiori che in volontari più giovani (18-32 anni). I confronti delle clearance della creatinina in volontari anziani e giovani indicano che la differenza era dovuta a riduzioni della creatinina legate all'età.

Non vi sono raccomandazioni speciali per la dose poiché le dosi terapeutiche vengono aggiustate individualmente.

Sesso

Non sono state osservate differenze di farmacocinetica legate al sesso in bambini, adulti o anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, sicurezza farmacologica e genotossicità con l'oxcarbazepina e il suo metabolita farmacologicamente attivo, l'MHD.

Evidenza di nefrotossicità è stata notata in studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti ma non nei cani o nei topi. Poiché non vi sono rapporti di tali effetti nei pazienti, la rilevanza clinica di questi risultati nei ratti rimane ignota.

Test di immunostimolazione nei topi mostrano che l'MHD (e in minor misura l'oxcarbazepina) può indurre ipersensibilità ritardata.

Studi sugli animali hanno rivelato effetti quali aumenti dell'incidenza della mortalità embrionale e alcuni ritardi dello sviluppo prenatale e/o postatale, a dosi tossiche per la madre. Vi è stato un aumento delle malformazioni fetali nel ratto in uno degli otto studi di tossicità embrionale, che sono stati condotti sia con oxcarbazepina sia con il suo metabolita farmacologicamente attivo (MHD) a dosi che hanno mostrato anche tossicità materna (vedere paragrafo 4.6).

Negli studi di carcinogenesi, negli animali trattati sono stati indotti tumori epatici (ratti e topi), testicolari e a cellule granulari nel tratto genitale femminile (ratti). La comparsa di tumori epatici è stata molto probabilmente una conseguenza dell'induzione degli enzimi microsomiali epatici; un effetto induttivo che, benché non possa essere escluso, è debole o assente nei pazienti trattati con oxcarbazepina. I tumori testicolari possono essere stati indotti da elevate concentrazioni dell'ormone luteinizzante. Data l'assenza di tali aumenti nell'uomo, questi tumori sono considerati di nessuna rilevanza clinica. Un aumento dose-dipendente dell'incidenza dei tumori a cellule granulari del tratto genitale femminile (cervice e vagina) è stato notato in studi di carcinogenesi nel ratto con MHD. Questi effetti sono comparsi a livelli di esposizione comparabili con quelli previsti dall'esposizione clinica. Il meccanismo dello sviluppo di tali tumori non è stato chiarito. Pertanto, la rilevanza clinica di questi tumori è ignota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Crospovidone

Ipromellosa

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ossido di ferro nero (E172)

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Macrogol 4000

Ferro ossido rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC-PVdC chiaro/alluminio

Confezioni da 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 compresse rivestite con film.

Contenitori per compresse in polipropilene, con tappo in polietilene a prova di manomissione e dispositivo di riempimento in polietilene, opzionale.

Confezioni da 100, 200 e 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

300 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702014

300 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702026

300 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702038

300 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702040

300 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702053

300 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC N. 037702065_
300 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore per compresse PP AIC N.
037702077_

300 mg compresse rivestite con film 200 compresse in contenitore per compresse PP AIC N.
037702089_

300 mg compresse rivestite con film 500 compresse in contenitore per compresse PP AIC N.
037702091_

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Ottobre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO