

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxcarbazepin Orion 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Oxcarbazepin Orion 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Oxcarbazepin Orion 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Oxcarbazepin Orion 150 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg okskarbatsepiinia.
Yksi Oxcarbazepin Orion 300 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg okskarbatsepiinia.
Yksi Oxcarbazepin Orion 600 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg okskarbatsepiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg: Vaalean harmaanvihreitä, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja (paksuus noin 4,4 mm, pituus noin 11,1 mm ja leveys noin 5,6 mm), joiden kummallakin puolella on jakourre.

Tabletin toisella puolella on merkintä '150' jakourteen yhdellä puolella.

300 mg: Keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, (paksuus noin 5,4 mm, pituus noin 15,1 mm ja leveys noin 6,6 mm), joiden kummallakin puolella on jakourre. Tabletin toisella puolella on merkintä '300' jakourteen yhdellä puolella.

600 mg: Vaaleanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, (paksuus noin 7,0 mm, pituus noin 18,6 mm ja leveys noin 8,1 mm), joiden kummallakin puolella on jakourre. Tabletin toisella puolella on merkintä '600' jakourteen yhdellä puolella.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Okskarbatsepiini on tarkoitettu osittain kohtauksen hoitoon, joihin voi liittyä sekundaarisesti yleistä toonikloonisia kohtauksia.

Okskarbatsepiini on tarkoitettu käytettäväksi yksinään (monoterapiana) tai liitännäishoidossa aikuisille sekä 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sekä monoterapiassa että liitännäishoidossa okskarbatsepiinihoito aloitetaan kliinisesti tehokkaalla annoksella, joka jaetaan kahteen osa-annokseen. Annosta voidaan suurentaa potilaan kliinisen vasteen mukaan. Korvattaessa muita epilepsialääkkeitä okskarbatsepiinilla, muiden samanaikaisten epilepsialäkkeiden annosta on pienennettävä vähitellen, kun okskarbatsepiinihoito aloitetaan. Liitännäishoidossa, kun potilaan epilepsialäkkeiden kokonaismäärä suurenee, samaan aikaan annettavan lääkityksen annosta voi olla tarpeen pienentää ja/tai okskarbatsepiinin annosta suurentaa hitaammin (ks. kohta 4.5).

Lääkehoidon tehon seuranta

Okskarbatsepiinin teho perustuu pääosin sen aktiivisen metaboliitin, eli okskarbatsepiinin 10-monohydroksi johdannaisen (10-monohydroxy derivative, MHD) toimintaan (ks. kohta 5). Rutininomaista okskarbatsepiinin tai MHD:n pitoisuuden seuranta plasmasta ei tarvita. Seurannasta voi kuitenkin olla hyötyä tilanteissa, joissa on odotettavissa, että MHD:n puhdistuma saattaa vaihdella (ks. kohta 4.4). Näissä tilanteissa okskarbatsepiinin annosta voidaan säätää (2–4 tuntia annoksen jälkeen plasmasta mitattujen pitoisuuksien perusteella) siten, että MHD-huippupitoisuudet plasmassa pysyvät tasolla < 35 mg/l.

Aikuiset

Monoterapia

Suosittelun aloitusannos

Okskarbatsepiinihoito aloitetaan annoksella 600 mg/vrk (8–10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osannokseksi.

Ylläpitoannos

Kliinisen tarpeen mukaan annosta voidaan suurentaa aloitusannoksesta enintään 600 mg/vrk noin viikon välein, kunnes saadaan haluttu kliininen vaste. Terapeuttinen vaikutus saadaan annoksilla, jotka vaihtelevat välillä 600–2 400 mg/vrk.

Kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa potilailla, jotka eivät saaneet muita epilepsialääkkeitä, annos 1 200 mg/vrk osoittautui tehokkaaksi. Annos 2 400 mg/vrk on osoittautunut tehokkaaksi hoitoon huonommin reagoivilla potilailla, joiden muu epilepsialääkitys on vaihdettu monoterapiaan okskarbatsepiinilla.

Suosittelun enimmäisannos

Kontrolloiduissa sairaalaolosuhteissa annosta on suurennettu jopa 2 400 mg:n vuorokaudessa 48 tunnin aikana.

Liitännäishoito

Suosittelun aloitusannos

Okskarbatsepiinihoito aloitetaan annoksella 600 mg/vrk (8–10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osannokseksi.

Ylläpitoannos

Kliinisen tarpeen mukaan annosta voidaan suurentaa aloitusannoksesta enintään 600 mg/vrk noin viikon välein, kunnes saadaan haluttu kliininen vaste. Terapeuttinen vaste saadaan annoksilla, jotka vaihtelevat välillä 600–2 400 mg/vrk.

Suosittelun enimmäisannos

Kontrolloidussa liitännäishoitotutkimuksessa 600–2 400 mg:n vuorokausiannokset ovat osoittautuneet tehokkaiksi, vaikka useimmat potilaat eivät pääasiassa keskushermostoon kohdistuneiden haittavaikutusten takia sietäneet annosta 2 400 mg/vrk, ellei muiden samanaikaisesti käytettyjen epilepsialääkkeiden annoksia pienennetty.

Yli 2 400 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu systemaattisesti kliinisissä tutkimuksissa.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Eriyiset annossuosituksukset eivät ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita, sillä terapeuttiset annokset säädetään yksilöllisesti jokaiselle potilaalle. Annosten säätämistä suositellaan kuitenkin iäkkäille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. alla olevat tiedot annostuksesta munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä). Natriumpitoisuuksia seerumissa on seurattava huolellisesti sellaisilla potilailla, joilla on hyponatremian riski (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Lievässä ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei annosta tarvitse muuttaa. Okskarbatsepiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, siksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa okskarbatsepiinia näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) okskarbatsepiinihoito aloitetaan puolella tavallisesta aloitusannoksesta (300 mg/vrk), ja annosta suurennetaan vähintään viikon väliajoin, kunnes haluttu kliininen vaste on saatu (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annoksen asteittainen suurentaminen saattaa vaatia tarkempaa seurantaa.

Pediatriset potilaat

Suositteltu aloitusannos

Monoterapiassa ja liitännäishoidossa okskarbatsepiinihoito aloitetaan annoksella 8–10 mg/kg/vrk, joka jaetaan kahdeksi osa-annokseksi.

Ylläpitoannos

Liitännäishoitotutkimuksissa 30–46 mg/kg/vrk:n ylläpitoannokset, joihin päästiin kahdessa viikossa, osoittautuivat lapsipotilailla tehokkaiksi ja hyvin siedetyiksi. Terapeuttinen teho havaittiin keskimäärin 30 mg/kg/vrk:n ylläpitoannoksella.

Suositteltu enimmäisannos

Kliinisen tarpeen mukaan annosta voidaan suurentaa noin viikon välein aloitusannoksesta lisäyksin, jotka ovat enintään 10 mg/kg/vrk, enintään annokseen 46 mg/kg/vrk, kunnes haluttu kliininen vaste on saatu (ks. kohta 5.2).

Okskarbatsepiinia suositellaan 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui noin 230 lasta, jotka olivat alle 6-vuotiaita (vähintään 1 kuukauden ikäisiä). Okskarbatsepiinia ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu riittävän hyvin tässä ikäryhmässä.

Kaikki yllämainitut annossuositukset (aikuiset, iäkkäät ja lapset) perustuvat kliinisissä tutkimuksissa käytettyihin annoksiin kaikissa ikäryhmissä. Tarpeen mukaan voidaan kuitenkin harkita pienempiä aloitusannoksia.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletissa on jakouurre ja nielemisen helpottamiseksi tabletti voidaan puolittaa. Tablettia ei kuitenkaan voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Lapsille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja tai jos tarvittavaa annosta ei voida antaa tabletteina, saatavilla on okskarbatsepiinia sisältävä oraaliliuos.

Oxcarbazepin Orion voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, eslikarbatsepiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on vastaanotettu ilmoituksia luokan I (välitön) yliherkkyysreaktioista, ihottuma, kutina, urtikaria, angioedeema ja anafylaksia mukaan lukien.

Anafylaksiatapauksia ja angioedeemaa, joka kohdistui kurkunpään, äänihuuliin, huuliin ja silmäluomiin, on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ottivat ensimmäisen okskarbatsepiiniannoksen tai sitä seuraavia annoksia. Jos potilaalla ilmenee näitä reaktioita okskarbatsepiiniannoksen jälkeen, lääkitys on lopetettava ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Potilaita, joilla on ollut yliherkkyysoireita karbamatsepiinille, on informoitava siitä, että noin 25–30 % näistä potilaista voi saada yliherkkyysoireiden (esim. vaikean ihoreaktion) okskarbatsepiinin käytöstä (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyysoireita (myös useissa eri elimissä ilmeneviä yliherkkyysoireita) voi ilmetä myös potilaille, jotka eivät ole olleet yliherkkiä karbamatsepiinille. Tällaisia reaktioita voi esiintyä ihossa, maksassa, veressä, imukudoksessa tai muissa elimissä joko yksitellen tai yhdessä systeemisen reaktion yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos yliherkkyysoireisiin viittaavia merkkejä ja oireita esiintyy, Oxcarbazepin Orion -hoito on yleensä keskeytettävä heti.

Ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, myös Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN/Lyellin oireyhtymä) ja eryteema multiformea on raportoitu esiintyneen hyvin harvoin okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Potilaat, joilla on vakavia ihoreaktioita, saattavat vaatia sairaalahoitoa, koska nämä tilat voivat olla henkeä uhkaavia ja hyvin harvoin kuolemaan johtavia. Okskarbatsepiiniin liittyviä tapauksia esiintyi sekä lapsilla että aikuisilla. Reaktion alkamisajan mediaani oli 19 päivää. Joitakin tapauksia vakavien ihoreaktioiden uudelleen esiintymisestä raportoitiin ilmenneen, kun okskarbatsepiini oli aloitettu uudelleen. Potilaat, joille tulee ihoreaktioita okskarbatsepiinista, on nopeasti tutkittava ja Oxcarbazepin Orion -hoito lopetettava heti, paitsi jos ihottuma ei selvästi liity lääkkeeseen. Jos lääke lopetetaan, on harkittava okskarbatsepiinin korvaamista jollakin toisella antiepileptisellä lääkityksellä kohtausten estämiseksi. Okskarbatsepiinia ei saa aloittaa uudelleen potilaille, jotka lopettivat lääkehoidon yliherkkyysoireiden takia (ks. kohta 4.3).

HLA-B*1502-alleeli han-kiinalaisessa, thaimaalaisessa ja muussa aasialaisperäisessä väestössä

HLA-B*1502-alleelin on osoitettu liittyvän vahvasti vakavan ihoreaktion, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS)/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalista alkuperää olevilla potilailla. Okskarbatsepiinin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin. On mahdollista, että HLA-B*1502-alleelin kantajilla on riski saada SJS/TEN myös okskarbatsepiinihoidon aikana. On jonkin verran näyttöä siitä, että okskarbatsepiinihoidon yhteydessä esiintyy tällaista. Noin 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisella vaikuttavalla aineella, mikäli mahdollista. Jos testitulokset em. alkuperää olevilla potilailla on positiivinen, okskarbatsepiinin käyttöä voi harkita, jos siitä saatavan hyödyn arvioidaan ylittävän riskit.

Koska HLA-B*1502-alleeli on muissa aasialaisväestöissä yleinen (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiväestöihin kuuluvien potilaiden testausta sen suhteen voi harkita.

HLA-B*1502-alleeli on harvinainen esim. eurooppalaista ja afrikkalaista alkuperää olevilla, otoksissa latinalaisamerikkalaisista populaatioista sekä japanilaisilla ja korealaisilla (< 1 %).

Edellä annetut alleelifrekvenssit viittaavat niiden henkilöiden prosentuaaliseen osuuteen populaatiossa, jotka kantavat kromosomistossaan tätä alleelia. Ihmisellä jokaista vastinkromosomia on kaksi kappaletta, mutta jo yksi HLA-B*1502-alleeli saattaa olla riittävä SJS-riskin lisäämiseen, joten prosentuaalinen osuus potilaista, joilla voi olla lisääntynyt riski, on lähes kaksinkertainen alleelin esiintymistiheyteen nähden.

HLA-A*3101-alleeli eurooppalaista ja japanilaista alkuperää olevissa väestöissä

On jonkin verran näyttöä siitä, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy lisääntynyt riski saada karbamatsepiinihoidon häiritsevä vaikutuksena ihoreaktio, kuten SJS, TEN, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja yleisoireita (DRESS), tai vähemmän vakava akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) sekä makulopapulaarinen ihottuma eurooppalaista ja japanilaista alkuperää olevilla potilailla.

HLA-A*3101-alleelin yleisyys vaihtelee huomattavasti eri etnisissä populaatioissa ollen 2–5 % eurooppalaisissa väestöissä ja n. 10 % japanilaisväestössä.

HLA-A*3101-alleeli saattaa lisätä karbamatsepiinin aiheuttamia ihoreaktioita (enimmäkseen vähemmän vakavia) 5,0 %:sta väestössä keskimäärin 26,0 %:iin eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas HLA-A*3101-alleelin puuttuminen vähentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

HLA-A*3101-alleeli – muut väestöt

Tätä alleelia on arvioitu esiintyvän alle 5 %:lla australialaista, aasialaista, afrikkalaista ja pohjoisamerikkalaista alkuperää olevilla ihmisillä (lukuun ottamatta muutamia poikkeuksia, jolloin osuus on 5–12 %). Yli 15 %:in esiintyvyyttä on arvioitu ilmenevän tietyissä etnisissä eteläamerikkalaisissa (Argentiina ja Brasilia), pohjoisamerikkalaisissa (Navajo- ja Sioux-intiaanit, Meksikon Sonora Seri -intiaanit) ja eteläintialaisissa (Tamil Nadu -alueella) populaatioissa, ja 10–15 %:in esiintyvyyksiä muissa samojen alueiden paikallisissa etnisissä ryhmissä.

Edellä annetut alleelifrekvenssit viittaavat niiden henkilöiden prosentuaaliseen osuuteen populaatiossa, jotka kantavat kromosomistossaan tätä alleelia. Ihmisellä jokaista vastinkromosomia on kaksi kappaletta, mutta jo yksi HLA-A*3101-alleeli saattaa olla riittävä SJS-riskin lisäämiseen, joten prosentuaalinen osuus potilaista, joilla voi olla lisääntynyt riski, on lähes kaksinkertainen alleelin esiintymistiheyteen nähden.

Ei ole riittävää näyttöä suosittaa HLA-A*3101-alleelin seulontatutkimusta ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisilla yhdisteillä.

Jos eurooppalaista tai japanilaista alkuperää olevien potilaiden tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantajia, hoitoa karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisilla yhdisteillä voi harkita, jos siitä saatavan hyödyn arvioidaan ylittävän riskit.

Geneettisen seulonnan rajoitteet

Geneettisten seulontakokeiden tuloksilla ei voi koskaan korvata asianmukaista valpasta potilaan seuranta ja hoitoa. Moni aasialaista alkuperää oleva potilas, jolla on HLA-B*1502-alleeli, voi saada okskarbatsepiinihoitoa ilman, että hänelle kehittyy SJS tai TEN. Vastaavasti mitä tahansa etnistä ryhmää edustavalle, HLA-B*1502-alleelinegatiiviselle potilaalle voi tämän alleelin puuttumisesta huolimatta kehittyä SJS tai TEN. Sama koskee HLA-A*3101-alleelia ja riskiä kehittää SJS, TEN, DRESS, AGEP tai makulopapulaarinen ihottuma. Näiden vakavien ihoreaktioiden ja niihin liittyvän sairastuvuuden yhteyttä muihin mahdollisiin tekijöihin (kuten epilepsialääkeannos, potilaan hoitomyöntyvyys, muut samanaikaiset lääkitykset ja samanaikaiset sairaudet tai iho-oireiden seurannan taso) ei ole selvitetty.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Jos HLA-B*1502-alleelin kantajuutta halutaan selvittää, suositellaan korkean erotuskyvyn omaavan HLA-B*1502-alleelin genotyyppitysmenetelmän käyttöä. Testi on positiivinen, jos potilaalla todetaan joko yksi tai kaksi HLA-B*1502-alleelia ja negatiivinen, jos yhtään HLA-B*1502-alleelia ei löydy. Vastaavasti korkean erotuskyvyn omaavan genotyyppitysmenetelmän käyttöä suositellaan, jos HLA-A*3101-alleelin kantajuutta halutaan testata. Testi on positiivinen, jos potilaalla todetaan joko

yksi tai kaksi HLA-A*3101-alleelia ja negatiivinen, jos yhtään HLA-A*3101-alleelia ei löydy.

Kouristuskohtausten pahenemisen riski

Okskarbatsepiinin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtausten pahenemisen riskiä. Kouristuskohtausten pahenemisen riskiä on havaittu etenkin lapsilla, mutta sitä voi ilmetä myös aikuisilla. Jos kouristuskohtaukset pahenevat, Oxcarbazepin Orion -hoito on keskeytettävä.

Hyponatremia

Alle 125 mmol/l:ssa seerumin natriumpitoisuuksia, jotka yleensä eivät aiheuta oireita eivätkä edellytä hoidon muuttamista, on todettu enimmillään 2,7 %:lla okskarbatsepiinihoitoa saaneista potilaista. Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus osoittaa, että seerumin natriumpitoisuus normalistui, kun okskarbatsepiiniannosta pienennettiin, okskarbatsepiinihoito keskeytettiin tai potilasta hoidettiin konservatiivisesti (esim. nesterajoituksin). Jos potilaalla on ennestään munuaisvikaan liittyvä seerumin pieni natriumpitoisuus (esim. antidiureettisen hormonin poikkeavan erityksen kaltainen oireyhtymä) tai jos potilas saa seerumin natriumpitoisuutta pienentävää lääkitystä (esim. diureetteja, desmopressiinia) tai tulehduskipulääkkeitä (esim. indometasiinia), seerumin natriumpitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista. Tämän jälkeen seerumin natriumpitoisuus mitataan noin kahden viikon kuluttua ja sitten kuukausittain kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Nämä riskit koskevat erityisesti iäkkäitä. Jos natriumpitoisuutta pienentävien lääkkeiden käyttö aloitetaan okskarbatsepiinihoidon aikana, seerumin natriumpitoisuuksia on seurattava samalla tavalla. Jos okskarbatsepiinihoidon aikana esiintyy hyponatremiaan viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8), seerumin natriumin määrittämistä on yleensä syytä harkita. Muiden potilaiden seerumin natriumpitoisuus voidaan määrittää osana muita laboratoriotutkimuksia.

Kaikkien primaarista tai sekundaarista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden painoa on tarkkailtava mahdollisen nesteretention havaitsemiseksi. Jos nesteretentiota ilmenee tai sydämen tila pahenee, seerumin natriumpitoisuus on tarkistettava. Jos todetaan hyponatremiaa, nesterajoitus on tärkeä vastatoimi. Koska okskarbatsepiini voi hyvin harvoin aiheuttaa sydämen johtumisen heikkenemistä, on potilaita, joilla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (esim. AV-katkos, arytmiat) seurattava huolellisesti.

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoiminta on yksi okskarbatsepiinin haittavaikutuksista (esiintyvyys ”tuntematon”, ks. kohta 4.8). Ottaen huomioon, kuinka tärkeitä kilpirauhashormonit ovat lasten syntymänjälkeiselle kehitykselle, kilpirauhasen toiminnan seuranta suositellaan Oxcarbazepin Orion -hoitoa saaville lapsipotilaille.

Maksan toiminta

Hyvin harvoin on raportoitu esiintyneen hepatiittia, joka useimmissa tapauksissa on korjautunut. Jos epäillään maksaan kohdistuvaa haittatapahtumaa, maksan toiminta on tarkistettava ja Oxcarbazepin Orion -hoidon keskeyttämistä harkittava. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten toiminta

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), varovaisuutta on noudatettava erityisesti aloitusannoksen sekä annoksen titraamisvaiheen suhteen. Okskarbatsepiinin MHD-metaboliitin pitoisuuden seuranta plasmasta voi harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hematologiset vaikutukset

Okskarbatsepiinihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja pansytopeniaa valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Valmisteen käytön lopettamista on harkittava, jos potilaalle kehittyy merkitsevän luuydinsuppression merkkejä.

Itsetuhokäyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi on osoittanut itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä okskarbatsepiiniin takia lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Hormonaalinen ehkäisy

Fertiilissä iässä olevia naisia on varoitettava siitä, että okskarbatsepiiniin samanaikainen käyttö hormonaalisen ehkäisyn kanssa voi tehdä tämän tyyppisen ehkäisyn tehottomaksi (ks. kohta 4.5). Oxcarbazepin Orion -hoidon yhteydessä suositetaan lisäksi muuta ei-hormonaalista ehkäisymuotoa.

Alkoholi

Additiivisen sedaatiovaikutuksen mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos okskarbatsepiinihoidon yhteydessä käytetään alkoholia.

Hoidon lopettaminen

Kuten muutkin epilepsialääkkeet, okskarbatsepiini on lopetettava vähitellen mahdollisen kohtausten tihenemisriskin vuoksi.

Pitoisuuksien seuranta plasmasta

Vaikka annoskoon ja okskarbatsepiiniin plasmapitoisuuden tai plasmapitoisuuden ja kliinisen tehon tai siedettävyyden väliset suhteet eivät ole kovin selkeät, voi plasmapitoisuuden seurannasta olla hyötyä tilanteissa, joissa epäillään huonoa hoitomyöntyvyyttä tai odotetaan MHD-puhdistumassa ilmenevän muutoksia, kuten esim. seuraavissa tilanteissa:

- muutokset munuaisten toiminnassa (ks. kohta 4.2 Munuaisten vajaatoiminta)
- raskaus (ks. kohdat 4.6 ja 5)
- samanaikainen maksan entsyymejä indusoivan lääkityksen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Entsyymien induktio

In vitro ja *in vivo* okskarbatsepiini ja sen farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (monohydroksijohdos, MHD) indusoivat heikosti sytokromi P450:n entsyymejä CYP3A4 ja CYP3A5, jotka metaboloivat hyvin suurta määrää lääkkeitä, esimerkiksi immunosuppressantteja (esim. siklosporiinia, takrolimuusia), oraalisia ehkäisyvalmisteita (ks. alla) ja joitakin muita epilepsialääkkeitä (esim. karbamatsepiini), minkä seurauksena näiden lääkkeiden pitoisuudet plasmassa pienenevät (ks. alla oleva taulukko, johon on koottu tulokset yhteisvaikutuksista muiden epilepsialääkkeiden kanssa).

In vitro okskarbatsepiini ja MDH ovat heikkoja UDP-glukuronyylitransferaasien indusioijia (vaikutuksia tämän ryhmän spesifisiin entsyymeihin ei tunneta). Siksi *in vivo* okskarbatsepiinilla ja MHD:lla voi olla vähäistä indusoivaa vaikutusta niiden lääkkeiden metaboliaan, jotka eliminoituvat pääasiassa konjugoitumalla UDP-glukuronyylitransferaasien kautta. Kun okskarbatsepiinilla aloitetaan lääkitys tai annosta muutetaan, uuden induktiotason saavuttamiseen menee 2–3 viikkoa.

Jos okskarbatsepiinilääkitys lopetetaan, samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden annosta saattaa olla tarpeellista pienentää ja se pitää päättää kliinisen ja/tai plasman pitoisuuden seurannan perusteella. Induktio pienenee todennäköisesti vähitellen 2–3 viikon aikana lääkkeen lopettamisen jälkeen.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Okskarbatsepiinilla on todettu olevan vaikutusta oraalisen ehkäisyvalmisteen kahteen komponenttiin, etinyyliestradioliin (EE) ja levonorgestreeliin (LNG). Etinyyliestradiolin mediaani AUC-arvo pieneni 48–52 %:lla ja levonorgestreelin arvo 32–52 %:lla. Siksi okskarbatsepiinin samanaikainen käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa voi tehdä ne tehottomiksi (ks. kohta 4.4). Muuta luotettavaa ehkäisy menetelmää on käytettävä.

Entsyymien inhibitio

Okskarbatsepiini ja MHD estävät CYP2C19:ta. Sen vuoksi yhteisvaikutuksia voi esiintyä, kun suuria annoksia okskarbatsepiinia annetaan yhtä aikaa lääkkeiden kanssa, jotka pääasiassa metaboloituvat CYP2C19:n kautta (esim. fenytoiini). Fenytoiinin pitoisuudet plasmassa kasvoivat jopa 40 %, kun okskarbatsepiinia annettiin 1 200 mg/päivä ylittävinä annoksina (ks. alla olevaa taulukkoa, johon on koottu tulokset yhteisvaikutuksista muiden epilepsialääkkeiden kanssa). Tällöin samanaikaisesti annetun fenytoiinin määrää saattaa olla tarpeen pienentää (ks. kohta 4.2).

Epilepsialääkkeet

Mahdollisia interaktioita okskarbatsepiinin ja muiden epilepsialääkkeiden kesken arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa. Näiden interaktioiden vaikutus keskimääräiseen aika-pitoisuuskuvaajan pinta-alaan (AUC) ja C_{min} -arvoon nähdään yhteenvedona seuraavassa taulukossa.

Yhteenvedo okskarbatsepiinin ja muiden epilepsialääkkeiden yhteisvaikutuksista

Samanaikaisesti käytetty toinen epilepsialääke	Okskarbatsepiinin vaikutus toisen epilepsialääkkeen pitoisuuteen	Toisen epilepsialääkkeen vaikutus MHD:n pitoisuuteen
Karbamatsepiini	0–22 %:n pieneminen (karbamatsepiiniepoksidipitoisuus suurenee 30 %)	40 %:n pieneminen
Klobatsaami	Ei tutkittu	Ei vaikutusta
Felbamaatti	Ei tutkittu	Ei vaikutusta
Lamotrigiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Fenobarbitoni	14–15 %:n suureneminen	30–31 %:n pieneminen
Fenytoiini	0–40 %:n suureneminen	29–35 %:n pieneminen
Valproiinihappo	Ei vaikutusta	0–18 %:n pieneminen

Sytokromi P450-entsyymien ja/tai UGT-entsyymien voimakkaiden induktoreiden (rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja fenobarbitonin) on osoitettu pienentävän MHD:n pitoisuutta aikuisten plasmassa/seerumissa (29–49 %); 4–12-vuotiailla lapsilla MHD:n puhdistuma suureni noin 35 % annettaessa yhtä näistä kolmesta entsyymejä indusioivista epilepsialääkkeistä verrattuna monoterapiaan. Samanaikaisella okskarbatsepiinihoidolla ja lamotrigiinilla on ollut yhteyttä lisääntyneeseen haittavaikutusten riskiin (pahoinvointi, uneliaisuus, heitehuimaus ja päänsärky). Kun yhtä tai useampaa epilepsialääkettä annetaan yhtä aikaa okskarbatsepiinin kanssa, annoksen huolellista määrättämistä ja/tai plasman pitoisuuden seuranta voidaan harkita tapauskohtaisesti, varsinkin hoidettaessa lapsipotilaita, joita lääkitään samanaikaisesti lamotrigiinilla.

Autoinduktiota ei okskarbatsepiinin yhteydessä ole havaittu.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Simetidiini, erytromysiini, viloksatsiini, varfariini ja dekstropropoksifeeni eivät vaikuttaneet MHD:n farmakokinetiikkaan.

Okskarbatsepiinin ja MAO:n estäjien välinen yhteisvaikutus on teoreettisesti mahdollinen, mikä perustuu okskarbatsepiinin rakenteelliseen samankaltaisuuteen trisyklisten depressiolääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana trisyklisiä depressiolääkkeitä käyttäneitä potilaita, mutta kliinisesti merkittäviä interaktioita ei havaittu.

Litiumin ja okskarbatsepiinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä neurotoksisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskauden ehkäisy

Okskarbatsepiinihoito saattaa johtaa etinyylestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien ehkäisytablettien tehon pettämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Hedelmällisiä naisia on ohjeistettava käyttämään erityisen tehokasta ehkäisyä (mieluiten ei-hormonaalista ehkäisyä, kuten kierukkaa) okskarbatsepiinihoidon aikana.

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät riskit yleisesti:

Lääkitystä saaneella väestöllä epämuodostumien lisääntymistä on havaittu polyterapiassa, etenkin polyterapiassa johon on sisällytetty valproaatti.

Lisäksi tehokasta epilepsiahoitoa ei saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on vahingollista sekä äidille että sikiölle.

Okskarbatsepiiniin liittyvät riskit:

Raskaana olevista naisista on kohtuullinen määrä tietoa (300–1 000 raskautta). On kuitenkin rajoitetusti tietoa okskarbatsepiinin yhteydestä synnyntäisiin epämuodostumiin. Epämuodostumien määrä okskarbatsepiinihoidon aikana ei ole lisääntynyt verrattuna tavalliseen väestöön (2–3 %). Tähän tiedon määrään perustuen teratogeenista riskiä ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Nämä tiedot huomioiden:

- Jos okskarbatsepiinihoitoa saavat naiset tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta, tämän valmisteen käyttö on arvioitava huolellisesti. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä ja mahdollisuuksien mukaan tulisi suosia monoterapiaa ainakin raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana.
- Raskauden aikaista tehokasta epilepsialääkitystä okskarbatsepiinilla ei saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on vahingollista sekä äidille että sikiölle.

Seuranta ja ehkäisy:

Jotkut epilepsialääkkeet saattavat pahentaa foolihapon puutetta, mikä saattaa olla osasyynä synnyntäisiin sikiön epämuodostumiin. Foolihappolisää suositetaan ennen raskautta ja sen aikana. Koska tämän lisälääkityksen tehoa ei ole todistettu, raskaudenaikaista mahdollisuutta erityisdiagnoosiin voidaan tarjota myös foolihappoa lisälääkityksenä käyttäneille naisille.

Rajallisesta määrästä naisia saatu tieto osoittaa, että okskarbatsepiinin aktiivisen metaboliitin, 10-monohydroksijohdoksen (MHD:n), pitoisuus saattaa vähitellen laskea raskauden edetessä. Kohtausten riittävän hallinnan säilyttämiseksi suositellaan okskarbatsepiinilääkitystä saavilla naisilla kliinisen vasteen huolellista seurantaa koko raskauden ajan. MHD-pitoisuusmuutosten määrittämistä

plasmasta olisi harkittava. Jos annostusta on suurennettu raskauden aikana, olisi synnytyksen jälkeisten MHD-pitoisuuksien seuranta myös harkittava.

Vastasyntyneet:

Verenvuotohäiriöitä on raportoitu esiintyneen vastasyntyneillä maksaa aktivoivien epilepsialääkkeiden yhteydessä. Varoimenpiteenä on annettava K₁-vitamiinia raskauden viimeisten viikkojen aikana ja vastasyntyneelle estämään vuotohäiriöitä.

Imetys

Okskarbatsepiini ja sen aktiivinen metaboliitti (MHD) erittyvät rintamaitoon. Kummankin maito-plasma pitoisuussuhde oli 0,5. Vaikutuksia lapseen, joka on altistunut okskarbatsepiinille tätä kautta, ei tunneta. Siksi okskarbatsepiinia ei pidä käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyvää humaani tietoa ei ole saatavilla.

Rotilla okskarbatsepiinilla ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen. Vaikutuksia lisääntymiskykyä koskeviin parametreihin havaittiin naarasrotilla MHD-annoksella, joka on verrattavissa ihmisellä vastaavaan annokseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Okskarbatsepiinin käytön yhteydessä on raportoitu haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, uneliaisuutta, ataksiaa, diploopiaa, näön hämärtymistä, näköhäiriöitä, hyponatremiaa ja tajunnan tason alenemista (täydellinen luettelo haittavaikutuksista, ks. kohta 4.8) etenkin hoidon alussa sekä annosmuutosten yhteydessä (useammin annosta nostettaessa). Potilaiden on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta autolla ajaessa tai koneita käyttäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset, joita havaitaan yli 10 %:lla potilaista, ovat uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, diploopia, pahoinvointi, oksentelu ja väsymys.

Turvallisuusprofiili perustuu kliinisten tutkimusten hättätapahtumiin, joiden katsottiin johtuneen okskarbatsepiinista. Lisäksi kliinisesti merkitsevät haittavaikutusilmoitukset nimetyillä potilailla tehdyistä tutkimuksista ja kokemukset lääkkeen tultua markkinoille on otettu huomioon.

Haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain.

Jokaisen elinryhmän haittavaikutukset on ryhmitelty frekvenssin mukaan yleisimmät ensin.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainitaan myös yleisyysluokka, joka perustuu seuraaviin määritelmiin (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Veri ja imukudos	
Melko harvinainen:	leukopenia
Hyvin harvinainen:	trombosytopenia
Tuntematon:	luuydinsuppressio, aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia

Immuunijärjestelmä Hyvin harvinainen: Tuntematon:	yliherkkyys [#] anafylaktiset reaktiot
Umpieritys Yleinen: Tuntematon:	painonnousu kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitus Yleinen: Tuntematon:	hyponatremia [†] antidiureettisen hormonin (ADH) poikkeavan erityksen kaltainen oireyhtymä, johon kuuluu merkkejä ja oireita kuten letargiaa, pahoinvointia, heitehuimausta, seerumin (veren) osmolaliteetin laskua, oksentelua, päänsärkyä, sekavuutta tai muita neurologisia oireita ja merkkejä
Psyykkiset häiriöt Yleinen:	agitaatio (esim. hermostuneisuus), affektilabiilius, sekavuustilat, masennus, apatia
Hermosto Hyvin yleinen: Yleinen: Tuntematon:	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus ataksia, vapina, silmävärve, keskittymiskyvyn häiriöt, amnesia puheen häiriöt (mukaan lukien dysartria); yleisimmin okskarbatsepiinin annoksen noston yhteydessä
Silmät Hyvin yleinen: Yleinen:	kahtena näkeminen näön hämärtyminen, näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen:	huimaus
Sydän Hyvin harvinainen:	eteis-kammiokatkos, arytmia
Verisuonisto Tuntematon:	korkea verenpaine
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	oksentelu, pahoinvointi ripuli, vatsakipu, ummetus pankreatiitti ja/tai lipaasin ja/tai amylaasin lisääntyminen
Maksa ja sappi Hyvin harvinainen:	maksatulehdus

<p>Ihon ja ihonalainen kudos Yleinen:</p> <p>Melko harvinainen:</p> <p>Hyvin harvinainen:</p> <p>Tuntematon:</p>	<p>ihottuma, hiustenlähtö, akne</p> <p>nokkosihottuma</p> <p>Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioedeema, eryteema multiforme (ks. kohta 4.4).</p> <p>lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja yleisoireita (DRESS)**; akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)**</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin harvinainen:</p> <p>Tuntematon:</p>	<p>systeminen lupus erythematosus eli punahukka</p> <p>Pitkään okskarbatsepiinia käyttäneille potilaille on raportoitu tulleen luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla okskarbatsepiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.</p>
<p>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen:</p> <p>Yleinen:</p>	<p>väsytys</p> <p>voimattomuus</p>
<p>Tutkimukset Melko harvinainen:</p> <p>Tuntematon:</p>	<p>maksan entsyymiarvojen nousu, veren alkalisen fosfaatin nousu</p> <p>T4-arvon pieneneminen (kliininen merkitys epäselvä)</p>
<p>Vammat ja myrkytykset Tuntematon:</p>	<p>kaatuminen</p>

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys (myös useissa eri elimissä ilmenevät yliherkkyysreaktiot), johon liittyy esimerkiksi ihottumaa tai kuumetta. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä myös muissa elimissä tai järjestelmissä, joita voivat olla esimerkiksi veri ja imukudos (esim. eosinofilia, trombositopenia, leukopenia, lymfadenopatia, splenomegalia), maksa (esim. maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, hepatiitti), lihakset ja nivelet (esim. nivelturvotus, lihaskipu, nivelkipu), hermosto (esim. hepaattinen enkefalopatia), munuaiset (esim. munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti, proteinuria), keuhkot (esim. keuhkoödeema, astma, bronkusspasmit, interstitiellinen keuhkosairaus, hengenahdistus), angioedeema.

† Seerumin natriumpitoisuuksien pienenemistä alle tason 125 mmol/l on havaittu enimmillään 2,7 %:lla okskarbatsepiinihoitoa saaneista potilaista, esiintymistiheys yleinen (ks. kohta 4.4). Hyponatremia ei yleensä aiheuta oireita eikä vaadi hoidon muuttamista. Okskarbatsepiini-valmisteen käytön aikana voi hyvin harvoin kehittyä hyponatremiaa, johon liittyy oireita ja löydöksiä kuten kouristuskohtaukset, enkefalopatia, tajunnantason aleneminen, sekavuus (ks. myös Hermosto, muut haittavaikutukset), näköhäiriöt (esim. näön sumentuminen), kilpirauhasen vajaatoiminta, oksentelu ja

pahoinvointi. Seerumin natriumpitoisuuksien pienenemisiä kehittyi yleensä kolmen okskarbatsepiinihoitokuukauden aikana, vaikkakin joillakin potilailla seerumin natriumpitoisuus pieneni tasolle < 125 mmol/l ensimmäisen kerran yli 1 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

**Spontaaneissa ilmoituksissa ja kirjallisuudessa kuvattuja haittavaikutuksia (yleisyys tuntematon): Näitä haittavaikutuksia on kuvattu okskarbatsepiinin markkinoilletulon jälkeen spontaaneissa tapauksertomuksissa ja kirjallisuudessa. Nämä vaikutukset on ilmoitettu spontaanisti ja siten, että populaation koko ei ole tiedossa, joten vaikutusten esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti ja se luokitellaan näin ollen tuntemattomaksi.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuusprofiili oli lapsilla yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla on todettu (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä yliannostustapauksia on ilmoitettu. Suurin annos oli noin 48 000 mg.

Yliannostuksen oireita

Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt: hyponatremia

Silmät: dipopia, mioosi, näön hämärtyminen

Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: uupumus

Tutkimukset: hengitystiheyden väheneminen, pidentynyt QTc-aika

Hermosto: väsymys ja uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia ja nystagmus, vapina, koordinaatiohäiriöt (poikkeava koordinaatio), kouristelut, päänsärky, kooma, tajunnan menetys, dyskinesia

Psyykkiset häiriöt: aggressio, agitaatio, sekavuustilat

Verisuonisto: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistus.

Yliannostuksen hoito

Spesifistä antidoottia ei ole. Oireenmukaista ja tukihoitoa annetaan tarpeen mukaan. Lääkkeen poistoa mahahuuhtelulla ja/tai inaktivointia lääkehiilellä on harkittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, karboksamidijohdokset

ATC-koodi: N03AF02

Farmakodynaamiset vaikutukset

Okskarbatsepiinin farmakologinen vaikutus perustuu lähinnä sen metaboliittiin (MHD) (ks. kohta 5.2). Okskarbatsepiinin ja MHD:n vaikutusmekanismin katsotaan perustuvan lähinnä jänniteherkkien natriumkanavien salpaukseen, jolloin hermosolukalvojen ylärsytys vähenee, hermosolujen toistuva impulssinjohtuminen estyy ja synaptisten impulssien johtuvuus vähenee. Lisäksi kaliumiin perustuvan johtumisen lisääntyminen ja suurijännitteisten aktivoituneiden kalsiumkanavien muuntelu voivat myötävaikuttaa antikonvulsivisiin vaikutuksiin. Merkittäviä interaktioita aivojen välittäjäaineiden tai muuntelevien reseptorien kanssa ei havaittu.

Okskarbatsepiini ja sen aktiivinen metaboliitti (MHD) ovat potentteja ja tehokkaita antikonvulsiveja eläimissä. Ne suojasivat jyrksijöitä yleistyneiltä toonis-kloonisilta ja vähäisemmässä määrin kloonisilta kohtauksilta ja poistivat tai vähensivät kroonisesti ilmenevien partiaalisten kohtausten tiheyttä reesusapinoilla, joilla oli alumiini-implantti. Toleranssin kehittymistä tooniskloonisissa kohtauksissa (antikonvulsivisen vaikutuksen heikkenemistä) ei havaittu hoidettaessa hiiriä päivittäin 5 päivän ajan ja rottia 4 viikon ajan okskarbatsepiinilla tai MHD:llä.

Pediatriset potilaat

Kahteen satunnaistettuun, arvioijasokkoutettuun, annoskontrolloituun tehotutkimukseen (tutkimukset 2339 ja 2340) osallistui pediatria potilaita, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta < 17 vuoteen (n = 31 potilasta 6 – < 17 vuoden ikäryhmässä; n = 189 potilasta < 6 vuoden ikäryhmässä). Lisäksi toteutettiin useita avoimia tutkimuksia, joihin otettiin mukaan lapsia. Okskarbatsepiinin turvallisuusprofiili nuoremmilla lapsilla (< 6 vuoden ikäisillä) oli yleisesti samankaltainen kuin vanhemmilla lapsilla (≥ 6 vuoden ikäisillä). Joissakin tutkimuksissa nuorempien lasten (< 4 vuoden ikäisten) ja vanhempien lasten (≥ 4 vuoden ikäisten) välillä havaittiin kuitenkin ≥ 5-kertainen ero kouristuksia kokeneiden potilaiden osuudessa (7,9 % nuoremmilla lapsilla ja 1,0 % vanhemmilla lapsilla) ja status epilepticus -tapahtumia kokeneiden potilaiden osuudessa (5 % ja 1 %).

Intiassa toteutettiin 24 viikon pituinen, prospektiivinen, avoin, ei-vertaileva, havainnoiva, markkinoille tulon jälkeinen monikeskustutkimus. Tutkimuspopulaatioon kuului 816 potilasta, joista 256 pediatria potilasta (1 kk–19 v) sai okskarbatsepiinia monoterapiana yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten (joko sekundaaristen tai primaaristen) hoitoon. Kaikilla > 6-vuotiailla potilailla okskarbatsepiinin aloitusannos oli 8–10 mg/kg/vrk jaettuna kahdeksi osa-annokseksi. Tutkimuspopulaatioon kuului 27 tutkittavaa, joiden ikä oli 1 kk–6 v. Näillä tutkittavilla aloitusannosalue oli 4,62–27,27 mg/kg/vrk ja ylläpitoannosalue 4,29–30,00 mg/kg/vrk. Ensisijainen päätetapahtuma oli kohtaustiheyden pieneneminen lähtötilanteesta viikolle 24. Tutkittavilla, joiden ikä oli 1 kk–6 v (n = 27), kohtausten määrä muuttui 1:stä [vaihteluväli 1–12] 0:aan [0–2]. 7–12-vuotiaiden ikäryhmässä (n = 77) määrä muuttui 1:stä [1–22] 0:aan [0–1] ja 13–19-vuotiaiden ikäryhmässä (n = 152) määrä muuttui 1:stä [1–32] 0:aan [0–3]. Pediatrisilla potilailla ei havaittu erityisiä turvallisuusriskejä. Tutkimuksessa saadut tiedot hoidon hyödyistä ja riskeistä alle 6-vuotiailla lapsilla eivät riitä johtopäätösten tekemiseen (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella okskarbatsepiinin käyttöä ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu riittävässä määrin (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti annettuna okskarbatsepiini imeytyy täydellisesti ja metaboloituu laajalti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi (MHD).

Kun terveet vapaaehtoiset miehet ottivat kerta-annoksena 600 mg okskarbatsepiinia tyhjän mahaan, keskimääräinen MHD:n C_{max} oli 34 mikromol/l, mikä vastasi mediaanista 4,5 tunnin t_{max} -arvoa.

Massabalanssitutkimuksessa ihmisellä vain 2 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta oli peräisin muuttumattomasta okskarbatsepiinista, noin 70 % oli peräisin MHD:sta ja loput vähäisistä myöhemmistä metaboliiteista, jotka eliminoituivat nopeasti.

Koska ravinnolla ei ole vaikutusta okskarbatsepiinin imeytymisnopeuteen eikä -asteeseen, okskarbatsepiini voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Jakautuminen

MHD:n näennäinen jakautumistilavuus on 49 litraa.

Noin 40 % MHD:stä sitoutuu seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Sitoutuminen ei riippunut pitoisuudesta seerumissa terapeuttisella alueella. Okskarbatsepiini ja MHD eivät sitoudu alfa-1-happamaan glykoproteiiniin.

Okskarbatsepiini ja MHD läpäisevät istukan. Vastasyntyneen ja äidin plasmassa MHD:n pitoisuudet olivat samat yhdessä tapauksessa.

Biotransformaatio

Okskarbatsepiini pelkistyy maksassa sytosolientsyymien vaikutuksesta nopeasti MHD:ksi, joka pääasiallisesti vastaa okskarbatsepiinin farmakologisesta vaikutuksesta. MHD metaboloituu edelleen konjugoitumalla glukuronihapon kanssa. Pieni osa (4 % annoksesta) hapettuu farmakologisesti inaktiiviseksi metaboliitiksi (10,11-dihydroksijohdos, DHD).

Eliminaatio

Okskarbatsepiini poistuu elimistöstä lähinnä metaboliitteina, jotka erittyvät pääosin munuaisteitse. Yli 95 % annoksesta ilmenee virtsassa, alle 1 % muuttumattomana okskarbatsepiinina. Ulosteen mukana erittyä alle 4 % annoksesta. Noin 80 % annoksesta erittyy virtsaan joko MHD:n glukuronideina (49 %) tai muuttumattomana MHD:nä (27 %) kun taas inaktiivisen DHD:n osuus on noin 3 % ja okskarbatsepiinin konjugaattien osuus 13 % annoksesta.

Okskarbatsepiini eliminoituu nopeasti plasmasta ja sen näennäinen puoliintumisaika on 1,3–2,3 tuntia. MHD:n näennäinen puoliintumisaika plasmassa sitä vastoin on keskimäärin $9,3 \pm 1,8$ tuntia.

Annosvastaavuus

Vakaan tilan MHD-pitoisuus plasmassa saadaan 2–3 päivässä, kun okskarbatsepiinia annetaan potilaille kahdesti päivässä. Vakaassa tilassa MHD:n farmakokinetiikka on lineaarista ja suhteessa annokseen annoksilla 300–2 400 mg/vrk.

Erytisyryhmät

Maksan vajaatoimintapotilaat

Okskarbatsepiinin ja MHD:n farmakokinetiikkaa ja metaboliaa arvioitiin 900 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla maksan toiminta oli heikentynyt. Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut okskarbatsepiinin eikä MHD:n farmakokinetiikkaan. Okskarbatsepiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

MHD:n munuaispuhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on lineaarinen korrelaatio. Kun okskarbatsepiinia annetaan 300 mg:n kerta-annoksena munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), MHD:n eliminaation puoliintumisaika pitenee noin 60–90 % (10 tunnista 16–19 tuntiin) ja AUC kaksinkertaistuu verrattuna aikuisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Okskarbatsepiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla, jotka saivat okskarbatsepiinia annoksella 10–60 mg/kg/päivä. Painoon suhteutettu MHD:n puhdistuma pienenee iän ja painon lisääntyessä ja lähestyy aikuisten arvoa. Painoon suhteutettu puhdistuma on 4–12-vuotiailla lapsilla keskimäärin noin 40 % suurempi kuin aikuisilla. Tästä syystä näiden lasten altistuminen MHD:lle on arviolta kaksi kolmasosaa aikuisten arvosta käytettäessä vastaavia painoon suhteutettuja annoksia. Kun paino lisääntyy 13-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, painoon suhteutettu MHD:n puhdistuma saavuttaa oletettavasti aikuisten arvon.

Raskaus

Pienestä määrästä naisia saatu tieto antaa viitteitä siitä, että MHD-pitoisuus plasmassa saattaa laskea vähitellen koko raskauden ajan (ks. kohta 4.6).

Iäkkäät

Annettaessa okskarbatsepiinia kerta-annoksena (300 mg) tai toistuvasti (600 mg/vrk) vapaaehtoisille iäkkäille (60–82 vuotta), MHD:n maksimipitoisuudet plasmassa ja AUC-arvot olivat 30–60 % suurempia kuin nuorista vapaaehtoisista (18–32-vuotiaat) mitatut. Nuorten ja iäkkäiden tutkimushenkilöiden kreatiniinipuhdistumien vertailu osoittaa, että ero johtui iänmukaisesta kreatiniinipuhdistuman pienenemisestä. Erityiset annossuosituksot eivät ole tarpeen, koska terapeuttiset annokset sovitetaan yksilöllisesti.

Sukupuoli

Sukupuoleen liittyviä farmakokineettisiä eroja ei ole havaittu lapsilla, aikuisilla eikä iäkkäillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityisiin ihmistä koskeviin haittoihin sen perusteella, mitä turvallisuutta koskevat farmakologiset sekä mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset okskarbatsepiinilla ja sen farmakologisesti aktiivisella metaboliitilla (MHD) osoittavat.

Munuaistoksisuuden merkkejä havaittiin toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa rotilla, mutta ei koiralla eikä hiirellä tehdyissä tutkimuksissa.

Immunotoksisuus

Immunostimulaatiotesteissä hiirellä todettiin, että MHD (ja vähäisemmässä määrin okskarbatsepiini) voi aiheuttaa viivästynyttä yliherkkyyttä.

Mutageenisuus

Yhdessä *in vitro* Ames- testissä ilman metabolista aktivaatiota okskarbatsepiini lisäsi mutaatioiden frekvenssiä yhdessä viidestä tutkitusta bakteerikannasta. CHO- *in vitro* - määrityksessä ilman metabolista aktivaatiota okskarbatsepiini ja MHD lisäsivät kromosomaalisten aberraatioiden frekvenssiä ja/tai polyploidiaa. MHD:n osalta Ames- testin tulos oli negatiivinen eikä okskarbatsepiinilla ja MHD:lla nähty mutageenista tai klastogeenista aktiivisuutta kiinanhamsterin V79-soluissa *in vitro*. Okskarbatsepiinilla ja MHD:lla ei esiintynyt klastogeenisia tai aneugeenisia vaikutuksia (mikrotuman muodostuminen) rotilla suoritettussa luuydinkokeessa *in vivo*.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla suun kautta aina 150 mg/kg/vrk asti otetut okskarbatsepiini-annokset, joihin ei liity turvallisuusmarginaalia, eivät vaikuttaneet kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen. Naaraspuolisilla eläimillä havaittiin häiriötä kiimakerrossa ja keltarauhasen vähenemistä, kiinnittyneitä ja eläviä alkioita MHD-annoksella, joka on verrattavissa ihmisellä vastaavaan annokseen (ks. kohta 4.6).

Standardit lisääntymistoksisuuskokeet jyräjillä ja kaneilla osoittivat alkio- ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä ja/tai jonkinasteista sikiön ja/tai vastasyntyneen kasvun hidastumista emolle toksisilla annoksilla. Rotan sikiöpämuodostumat lisääntyivät yhdessä kahdeksasta sikiötoksisuustutkimuksesta, joissa käytettiin okskarbatsepiinia tai MHD:ta annoksilla, jotka olivat myös emolle toksisia (ks. kohta 4.6).

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksissa maksan (rotta ja hiiri), kivesten ja naaraiden genitaalialueen jyväsoluissa (rotta) kasvaimia kehittyi okskarbatsepiinia saaneilla eläimillä. Maksakasvainten esiintyminen johtui todennäköisesti maksan mikrosomientsyymien induktiosta, mikä vaikutus, vaikka sitä ei voida sulkea pois, on heikko tai puuttuu okskarbatsepiinilla hoidetuilta potilailta. Kiveskasvaimet ovat saattaneet johtua luteinisoivan hormonin suurentuneiden pitoisuuksien vaikutuksesta. Koska luteinisoivan hormonin pitoisuudet eivät suurene ihmisellä, näillä kasvaimilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Rotilla MHD:lla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin annosriippuva jyväsolukasvainten esiintyvyyden lisääntyminen naaraiden sukuelimissä (kohdunkaula ja emätin). Vaikutukset ilmenivät annostasolla, joka on verrattavissa ennakoituun kliiniseen altistukseen. Näiden kasvaimien syntyyn vaikuttavat mekanismit eivät ole täysin selvillä, mutta ne saattavat liittyä rotille spesifiseen estradiolipitoisuuden nousuun. Näiden kasvainten kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Piidioksidi (hammaslääkintään) (E551)
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Hypromelloosi (E464)
Krospovidoni (Ph. Eur. tyyppi A) (E1202)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)
Rautaoksidi, musta (E172) (vain 150 mg:n tableteissa)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus: PVC/PE/PVDC ja alumiinifoliotausta.

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ja 200 tabletin läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg: 31150
300 mg: 31151
600 mg: 31152

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. tammikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.5.2020