

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apydan 300 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg okskarbatsepiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Pyöreä, litteä, vaaleankeltainen, ristikkäisjakourteinen tabletti, jossa on punertavaa väriä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Apydan on tarkoitettu partiaalisten kohtausten hoitoon, joihin voi liittyä sekundaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia. Apydan 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 Apydan-hoito aloitetaan kliinisesti tehokkaalla annoksella, joka jaetaan kahteen osa-annokseen. Annosta voidaan suurentaa potilaan hoitovasteen mukaan. Korvattaessa muita epilepsialääkkeitä Apydanilla senhetkisten epilepsialäkkeiden annosta on pienennettävä vähitellen, kun Apydan-hoito aloitetaan. Liitännäishoidossa, kun potilaan epilepsialäkkeiden kokonaismäärä suurenee, samaan aikaan annettavan lääkityksen annosta voi olla tarpeen pienentää ja/tai Apydanin 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). Rutiininomaista 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 Apydanin 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**

Apydan-hoito tulisi aloittaa annoksella 600 mg/vrk (8–10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osa-annokseksi.

### **Ylläpitoannos**

Kliinisen tarpeen mukaan annosta voidaan suurentaa aloitusannoksesta lisäyksin, jotka ovat enintään 600 mg/vrk noin viikon välein, kunnes saadaan haluttu hoitovaste. Terapeuttinen vaikutus saadaan annoksilla, jotka vaihtelevat välillä 600–2400 mg/vrk.

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa potilailla, jotka eivät saaneet muita epilepsialääkkeitä, annos 1200 mg/vrk osoittautui tehokkaaksi. Annos 2400 mg/vrk on osoittautunut tehokkaaksi hoitoon huonommin reagoiville potilaille, joiden muu epilepsialääkitys on vaihdettu Apydan-monoterapiaan.

### **Suosittelun enimmäisannos**

Kontrolloiduissa sairaalaolosuhteissa annosta on suurennettu jopa 2400 mg:aan vuorokaudessa 48 tunnin aikana.

#### *Liitännäishoito*

### **Suosittelun aloitusannos**

Apydan-hoito tulisi aloittaa annoksella 600 mg/vrk (8–10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osannokseksi.

### **Ylläpitoannos**

Kliinisen tarpeen mukaan annosta voidaan suurentaa aloitusannoksesta lisäyksin, jotka ovat enintään 600 mg/vrk noin viikon välein, kunnes saadaan haluttu hoitovaste. Terapeuttinen vaste on saatu 600–2400 mg:n vuorokausiannoksilla.

### **Suosittelun enimmäisannos**

Kontrolloiduissa liitännäishoitotutkimuksissa 600–2400 mg:n vuorokausiannokset ovat osoittautuneet tehokkaiksi, vaikka useimmat potilaat eivät pääasiassa keskushermostoon kohdistuneiden haittavaikutusten takia sietäneet annosta 2400 mg/vrk, ellei muiden samanaikaisesti käytettyjen epilepsialääkkeiden annoksia pienennetty. Yli 2400 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu systemaattisesti kliinisissä tutkimuksissa.

#### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Erietyiset 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 vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) Apydan-hoito on aloitettava puolella tavallisesta aloitusannoksesta (300 mg/vrk). Annosta suurennetaan vähintään viikon väliajoin, kunnes haluttu hoitovaste on saavutettu (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annoksen asteittainen suurentaminen saattaa vaatia tarkempaa seurantaa.

#### *Pediatriiset potilaat*

### **Suosittelun aloitusannos**

Apydan-hoito on aloitettava annostuksella 8 – 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen sekä monoterapiassa että liitännäishoidossa.

### **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.

### **Suosittelun enimmäisannos**

Jos kliinisesti on tarpeen, annosta voi nostaa lisäämällä aloitusannokseen noin viikon välein korkeintaan 10 mg/kg/vrk kerrallaan, kunnes saavutetaan haluttu hoitovaste, kuitenkin korkeintaan annostasolle 46 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.2).

Apydan-lääkettä suositellaan vähintään 6-vuotiaille lapsille. Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui myös noin 230 alle 6-vuotiaasta lasta (nuorimmat olivat 1 kk:n ikäisiä). Apydan-lääkkeen käyttöä ei kuitenkaan suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tässä ikäryhmässä lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole asianmukaisesti osoitettu.

Kaikki edellä annetut annossuosituks (aikuiset, iäkkäät ja lapset) perustuvat kliinisissä tutkimuksissa mainituille ikäryhmille annettuihin annoksiin. Pienempien aloitusannosten käyttöä voi harkita tarpeen mukaan.

### Antotapa

Tableteissa on ristikkäisjakouurre ja nielemisen helpottamiseksi tabletti voidaan puolittaa, jolloin kumpikin puolikas sisältää 150 mg okskarbatsepiinia, tai jakaa neljään osaan, jolloin kukin neljäsosa sisältää 75 mg okskarbatsepiinia. Lapset tai muut potilaat, jotka eivät voi niellä tabletteja, voivat ottaa Apydanin veteen liuotettuna.

Apydan-tabletit otetaan aterian yhteydessä tai sen jälkeen nesteen kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, eslikarbatsepiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.

### **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 kurkunpäähän, äänihuuliin, huuliin ja silmäluomiin, on ilmoitettu potilailla, jotka ottivat ensimmäisen okskarbatsepiiniannoksen tai sitä seuraavia annoksia. Jos potilaalla ilmenee näitä reaktioita okskarbatsepiinihoidon jälkeen, lääkitys on lopetettava ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

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

Yliherkkyysreaktioita (myös useissa eri elimissä ilmeneviä yliherkkyysreaktioita) 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 yliherkkyysreaktioihin viittaavia löydöksiä ja oireita esiintyy, okskarbatsepiinihoito on yleensä keskeytettävä heti.

### Ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) mukaan lukien, toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN / Lyellin oireyhtymää) ja eryteema multiformea on raportoitu 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 mediaani alkamisaika oli 19 päivää. Joitakin tapauksia vakavien ihoreaktioiden uudelleen esiintymisestä raportoitiin, kun okskarbatsepiini oli aloitettu uudelleen. Potilaat, joille tulee ihoreaktioita okskarbatsepiinista, on tutkittava nopeasti ja okskarbatsepiinihoito lopetettava heti, paitsi jos ihottuma ei selvästi liity lääkkeeseen. Jos lääke lopetetaan, pitää harkita okskarbatsepiinin korvaamista jollakin toisella anti-pileptisellä lääkityksellä kohtausten estämiseksi. Okskarbatsepiinihoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilailla, jotka lopettivat lääkeshoidon yliherkkyyksireaktioiden takia (ks. kohta 4.3).

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

HLA-B\*1502-alleelin on osoitettu liittyvän vahvasti vaikeiden ihoreaktioiden (Stevens-Johnsonin oireyhtymä [SJS] / toksinen epidermaalinen nekrolyysi [TEN]) kehittymisen riskiin karbamatssepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevilla potilailla. Okskarbatsepiinin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatssepiinin. On mahdollista, että HLA-B\*1502-alleelin kantajilla on riski saada SJS/TEN myös okskarbatsepiinihoidon aikana. Saatavilla on tietoa, joka viittaa tällaisen yhteyden esiintymiseen okskarbatsepiinilla. Noin 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B\*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B\*1502-alleelin suhteen ennen hoidon aloittamista karbamatssepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisella aktiivisella 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 karbamatssepiinihoidon haittavaikutuksena 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 karbamatssepiinin 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 Apydan-hoitoa 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 genotyypitysmenetelmän 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 genotyypitysmenetelmän 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, okskarbatsepiinihoito on keskeytettävä.

#### Hyponatremia

Alle 125 mmol/l:n 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 on mitattava noin kahden viikon kuluttua ja sitten kuukausittain kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Nämä riskit koskevat erityisesti vanhuksia. Jos natriumpitoisuutta pienentävien lääkkeiden käyttö aloitetaan okskarbatsepiinihoidon aikana, seerumin natriumpitoisuuksia pitää seurata samalla tavalla. Jos okskarbatsepiinihoidon aikana esiintyy hyponatremiaan viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8), seerumin natriumin määrittäminen 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 nesteretenttiota ilmenee tai sydämen tila

pahenee, seerumin natriumpitoisuus pitää tarkistaa. Jos todetaan hyponatremiaa, nesterajoitus on tärkeä vastatoimi.

Koska okskarbatsepiini voi hyvin harvoin johtaa sydämen johtumisen heikkenemiseen, potilaita, joilla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (esim. AV-katkos, arytmiat) on seurattava huolellisesti.

#### Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoiminta on yksi okskarbatsepiinin hättävistä vaikutuksista (esiintyvyys ”melko harvinainen”, ks. kohta 4.8). Ottaen huomioon, kuinka tärkeitä kilpirauhashormonit ovat lasten syntymänjälkeiselle kehitykselle, kilpirauhasen toiminnan seuranta suositellaan okskarbatsepiinihoitoa saaville lapsipotilaille.

#### Maksan toiminta

Hyvin harvoin on raportoitu hepatiittia, joka useimmissa tapauksissa on korjautunut. Jos epäillään maksan kohdistuvaa haittatapahtumaa, maksan toiminta on tarkistettava ja okskarbatsepiinihoidon keskeyttäminen on harkittava. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Munuaisten toiminta

Annettaessa okskarbatsepiinihoitoa 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 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.

#### Itsetuhoikäyttäytyminen

Itsetuhoajatusta ja -käyttäytymistä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä monissa indikaatioissa. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi on osoittanut itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Tämän riskin mekanismeja ei tunneta eikä saatavissa oleva tieto sulje pois lisääntyneen riskin mahdollisuutta okskarbatsepiinilla.

Siksi potilaita on seurattava itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatusta tai -käyttäytymistä esiintyy.

#### Hormonaalinen ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on varoitettava siitä, että okskarbatsepiinin samanaikainen käyttö hormonaalisen ehkäisyn kanssa voi tehdä tämän tyyppisen ehkäisyn tehottomaksi (ks. kohta 4.5). Okskarbatsepiinin käytön yhteydessä suositetaan lisäksi muuta ei-hormonaalista ehkäisymuotoa.

#### Alkoholi

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

#### Pediatriset potilaat

Okskarbatsepiini saattaa pahentaa joitakin suoraan yleistyviä kohtaustyyppisiä kuten myoklonisia ja poissaolo-kohtauksia.

#### Hoidon lopettaminen

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

### Pitoisuuksien seuranta plasmasta

Vaikka annoskoon ja okskarbatsepiinin 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 Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta)
- raskaus (ks. kohdat 4.6 ja 5)
- samanaikainen maksan entsyymejä indusoivan lääkityksen käyttö (ks. kohta 4.5).

### Huomautus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Entsyymien induktio

*In vitro* ja *in vivo* okskarbatsepiini ja sen farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (10-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 epilepsialäkkeiden kanssa).

*In vitro* okskarbatsepiini ja MHD 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 okskarbatsepiinilääkitys 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 ehkäisyvalmisteiden kahteen komponenttiin, etinyliestradioliin (EE) ja levonorgestreltiin (LNG). EE:n keskimääräinen AUC-arvo pieneni 48–52 %:lla ja LNG:n arvo 32–52 %:lla. Siksi okskarbatsepiinin samanaikainen käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa voi tehdä ne tehottomiksi (ks. kohta 4.4). On käytettävä muuta luotettavaa ehkäisyä.

### 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 40 %:iin saakka, kun okskarbatsepiinia annettiin 1200 mg/päivä ylittävinä annoksina (ks. alla olevaa taulukkoa, johon on koottu tulokset yhteisvaikutuksista muiden epilepsialäkkeiden kanssa). Tällöin samanaikaisesti annetun fenytoiinin määrää saattaa olla tarpeen pienentää (ks. kohta 4.2).

### Epilepsialäkkeet ja entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet

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

Yhteenveto okskarbatsepiinin ja muiden epilepsialäkkeiden yhteisvaikutuksista

Samaan aikaan 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
Fenobarbitaali	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 fenobarbitaalin) on osoitettu aikuisilla pienentävän MHD:n pitoisuutta plasmassa/seerumissa (29–49 %); 4–12-vuotiailla lapsilla MHD-puhdistuma suureni noin 35 %, kun annettiin yhtä kolmesta entsyymejä indusoivasta epilepsialääkkeestä verrattuna monoterapiaan. Samanaikaisella okskarbatsepiinihoidolla ja lamotrigiinillä on ollut yhteyttä lisääntyneeseen haittavaikutusten riskiin (pahoinvointi, uneliaisuus, heitehuimaus ja päänsärky). Kun yhtä tai useampaa epilepsialääkettä annetaan yhtä aikaa okskarbatsepiinin kanssa, annoksen huolellista määrittämistä ja/tai plasmapitoisuuden seurantaa voidaan harkita tapauskohtaisesti, varsinkin lapsipotilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti lamotrigiinillä.

Autoinduktiota ei okskarbatsepiinin yhteydessä ole havaittu.

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana trisyklisiä depressiolääkkeitä käyttäneitä potilaita, mutta kliinisesti merkityksellisiä 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

Apydan saattaa johtaa etinyylestriadiolia 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) Apydan-hoidon aikana.

### Raskaus

#### *Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät vaarat:*

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 vaarat:*

Raskaana olevista naisista on kohtuullinen määrä tietoa (300-1000 raskautta). On kuitenkin rajoitetusti tietoa okskarbatsepiinin yhteydestä synnynnäisiin epämuodostumiin. Epämuodostumien määrä Apydan-hoidon aikana ei ole lisääntynyt verrattuna tavalliseen väestöön (2-3 %). Tähän tiedon määrään perustuen teratogeenista riskiä ei voida kuitenkaan sulkea pois. Okskarbatsepiinille raskauden aikana altistuneiden lasten hermoston kehityshäiriöiden riskiä koskevat tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, eikä riskiä voida poissulkea.

Nämä tiedot huomioiden:

- Jos okskarbatsepiinihoitoa saavat naiset tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta, tämän valmisteen käyttö on arvioitava huolellisesti uudelleen. Pienintä tehokasta annosta pitää käyttää ja mahdollisuuksien mukaan tulisi suosia monoterapiaa ainakin raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana.
- Potilaille tulee kertoa mahdollisesta lisääntyneestä epämuodostumariskistä ja heille tulee antaa mahdollisuus syntymää edeltävään seulontatutkimukseen.
- Raskauden aikaista tehokasta epilepsialääkitystä okskarbatsepiinilla ei saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on vahingollista sekä äidille että sikiölle.

### *Seuranta ja ehkäisy*

Jotkut epilepsialääkkeet saattavat vaikeuttaa foolihapon puutetta, mikä saattaa olla osasyynä synnynnäisiin 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 klinisen vasteen huolellista seurantaa koko raskauden ajan. MHD-pitoisuusmuutosten määrittämistä plasmasta olisi harkittava. Jos annostusta on suurennettu raskauden aikana, olisi synnytyksen jälkeisten MHD-pitoisuuksien seurantaa myös harkittava.

### *Vastasyntyneet:*

Verenvuotohäiriöitä on raportoitu esiintyneen vastasyntyneillä maksaa aktivoivien epilepsialääkkeiden yhteydessä. Varoimenpiteenä on annettava K<sub>1</sub>-vitamiinia raskauden viimeisten viikkojen aikana ja vastasyntyneelle estämään vuotohäiriöitä.

### Imetys

Okskarbatsepiini ja sen aktiivinen metaboliitti (MHD) erittyvät rintamaitoon. Rajalliset tiedot osoittavat, että imetettävien lasten MHD-metaboliitin plasmapitoisuudet ovat välillä 0,2–0,8 µg/ml, vastaten enintään 5 % äidin plasman MHD-pitoisuudesta. Vaikka altistuminen näyttää vähäiseltä, imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Siksi päätös imettämisestä Apydan-hoidon aikana on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyöty ja mahdollinen haittavaikutusten riski imeväiselle. Imetettävää lasta on seurattava haittavaikutusten, kuten uneliaisuuden ja huonon painon kehityksen osalta.

### Hedelmällisyys

Tiedot vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen puuttuvat.

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 koneiden käyttökykyyn**

Apydan-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Apydanin käytön yhteydessä on raportoitu haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, uneliaisuutta, ataksiaa, diplopiata, 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, diplopia, pahoinvointi, oksentelu ja väsymys.

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

Haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on ryhmitelty frekvenssin mukaan yleisimmät ensin. Kunkin yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteensa 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinainen	leukopenia.
Harvinainen	luuydinsuppressio, aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia.
Hyvin harvinainen	trombosytopenia.
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	anafylaktiset reaktiot.
Hyvin harvinainen	yliherkkyys <sup>#</sup> .
<b>Umpieritys</b>	
Yleinen	painonnousu.
Melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta.
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	hyponatremia <sup>†</sup> .
Harvinainen	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.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	agitaatio (esim. hermostuneisuus), affektilabiilius, sekavuustilat, masennus, apatia.
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus.
Yleinen	ataksia, vapina, nystagmus, keskittymiskyvyn häiriöt, amnesia, puheen häiriöt (mukaan lukien dysartria); yleisemmin okskarbatsepiiniannoksen noston yhteydessä.

<b>Silmät</b>	
Hyvin yleinen	diplopia.
Yleinen	näön hämärtyminen, näköhäiriöt.
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleinen	huimaus.
<b>Sydän</b>	
Hyvin harvinainen	arytmia, eteis-kammiokatkos.
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	korkea verenpaine.
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	oksentelu, pahoinvointi.
Yleinen	ripuli, vatsakipu, ummetus.
Hyvin harvinainen	pankreatiitti ja/tai lipaasin ja/tai amylaasin lisääntyminen.
<b>Maksa ja sappi</b>	
Hyvin harvinainen	hepatiitti.
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	
Yleinen	ihottuma, hiustenlähtö, akne.
Melko harvinainen	urtikaria.
Harvinainen	lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja yleisoireita (DRESS); akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP).
Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN / Lyellin oireyhtymä), angioedeema, eryteema multiforme (ks. kohta 4.4).
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Harvinainen	Pitkään okskarbatsepiinia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Mekanismia, jolla okskarbatsepiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.
Hyvin harvinainen	systeeminen lupus erythematosus (SLE).
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	väsymys.
Yleinen	voimattomuus.
<b>Tutkimukset</b>	
Melko harvinainen	maksan entsyymiarvojen nousu, veren alkalisen fosfataasin nousu.
Harvinainen	T4-arvon pieneneminen (kliininen merkitys epäselvä).
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Melko harvinainen	kaatuminen.

#### 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. hepatiitti, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet), 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 Apydan-hoitoa saaneista potilaista, esiintymistiheys yleinen (ks. kohta 4.4). Hyponatremia ei yleensä aiheuta oireita eikä vaadi hoidon muuttamista.

Apydan-valmisteen käytön aikana voi hyvin harvoin kehittyä hyponatremiaa (natrium < 125 mmol/l), 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 ensimmäisten kolmen Apydan-hoitokuukauden aikana, vaikkakin joillakin potilailla seerumin natriumpitoisuus pieneni tasolle < 125 mmol/l ensimmäisen kerran yli 1 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili lapsilla on yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla (ks. kohta 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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.

#### Oireet

Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt: hyponatremia

Silmät: diplopia, 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 tukihoidoa annetaan tarpeen mukaan. Lääkkeen poistoa mahahuuhtelulla ja/tai inaktivointia lääkehiilellä on harkittava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03A F 02

#### 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 antikonvulsiivisiin vaikutuksiin. Merkittäviä interaktioita aivojen välittäjäaineiden tai muuntelevien reseptorien kanssa ei havaittu.

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

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla 1 kuukauden – < 17 vuoden ikäisillä potilailla (n = 31, ikäryhmä 6–< 17 vuotta; n = 189, ikäryhmä < 6 vuotta) toteutettiin kaksi satunnaistettua, arvioijan suhteen sokkoutettua, annoskontrolloitua tehoa selvittävää tutkimusta (tutkimus 2339 ja tutkimus 2340). Lisäksi tehtiin joukko avoimia tutkimuksia, joissa oli mukana lapsia. Yleisesti ottaen okskarbatsepiinin turvallisuusprofiili nuoremmilla lapsilla (< 6-vuotiailla) oli samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla (≥ 6-vuotiailla). Joissakin nuoremmilla lapsilla (< 4-vuotiailla) ja vanhemmilla lapsilla (≥ 4-vuotiailla) tehdyissä tutkimuksissa esiintyi kuitenkin vähintään viisinkertaisesti enemmän kouristuksia (7,9 % vs 1,0 %) ja status epilepticusta (5 % vs 1 %).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Oraalisesti annettua Apydania käytettäessä okskarbatsepiini imeytyy täydellisesti ja metaboloituu laajalti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi (MHD).

Kun 24 tervettä vapaaehtoista (sekä miehiä että naisia) otti kerta-annoksena 600 mg Apydania, keskimääräinen MHD:n  $C_{max}$  oli 5,0 (± 0,9) mikrog/ml, mikä vastasi mediaanista 16 (5-24) 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.

Jos Apydan otetaan aterian yhteydessä, MHD:n systeeminen biologinen hyötyosuus suurenee hieman, mutta merkityksellisesti, joten Apydan tulisi ottaa aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

### Jakautuminen

MHD:n näennäinen jakautumistilavuus on 49 litraa.

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

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

### Biotransformaatio

Okskarbatsepiini pelkistyy maksassa sytosolientsyymien vaikutuksesta nopeasti MHD:ksi, joka pääasiallisesti vastaa Apydanin 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 erittyy 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 + 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 300–2400 mg/vrk.

#### Erityisryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

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 vajaatoiminta*

Keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei juurikaan ole vaikutusta MHD:n ja okskarbatsepiinin plasmaprofiiliin. Koska konjugoituneen MHD:n pitoisuudet plasmassa kuitenkin suurenevät huomattavasti, mikä voi johtaa vapaan 10-monohydroksijohdoksen tason nousuihin, okskarbatsepiiniannos tulisi lähes puolittaa potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min).

##### *Pediatriset potilaat*

Okskarbatsepiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla, jotka saivat okskarbatsepiinia 10–60 mg/kg/vrk. Painon suhteen normalisoitu MHD:n puhdistuma pieneni, kun ikä ja paino lähestyivät aikuisten arvoja. 4–12-vuotiailla lapsilla painon suhteen normalisoidun puhdistuman keskiarvo oli noin 40 % korkeampi kuin aikuisilla. Siten näiden lasten altistuminen MHD:lle arvioidaan olevan kaksi kolmasosaa aikuisten altistumisesta hoidettaessa molempia samanlaisella painon suhteen normalisoidulla annoksella. Painon noustessa 13-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla painon mukaan normalisoitu MHD-puhdistuma saavuttaa aikuisten puhdistuma-arvot.

##### *Raskaus*

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

##### *Vanhukset*

Annettaessa okskarbatsepiinia kerta-annoksena (300 mg) tai toistuvasti (600 mg/vrk) vapaaehtoisille vanhuksille (60–82 vuotta), MHD:n maksimipitoisuudet plasmassa ja AUC-arvot olivat 30–60 % suurempia kuin nuorilla vapaaehtoisilla (18–32-vuotiaat). Nuorten ja iäkkäiden vapaaehtoisten henkilöiden kreatiniinipitoisuuksien vertailu osoittaa, että ero johtui iänmukaisesta kreatiniinipuhdistuman pienemisestä. Erityiset annossuositukset eivät ole tarpeen, koska terapeuttiset annokset sovitetaan yksilöllisesti.

### Sukupuoli

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset okskarbatsepiinilla ja sen farmakologisesti aktiivisella metaboliitilla (MHD) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Munuaistoksisuuden merkkejä havaittiin toistoannostutkimuksissa 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 jyräjöillä ja kaneilla osoittivat alkio- ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä ja/tai jonkinasteista sikiön ja/tai vastasyntyneen kasvun hidastumista emolle toksisilla annoksilla. Rotan sikiöepämuodostumat lisääntyivät yhdessä kahdeksasta alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksista, joissa käytettiin okskarbatsepiinia tai MHD:a 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**

Mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), magnesiumstearaatti, riboflaviini, ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Muovipurkki (polyeteleeniä), jossa lapsiturvallinen kierrekorkki (polypropeenä) ja kuivausainetta (silikageeli).

Pakkauskoot 50, 100 ja 200.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
D-22335 Hamburg, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12637

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:	20.10.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:	05.06.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.07.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apydan 300 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 300 mg oxkarbazepin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Rund, platt, ljusgul tablett med rödaktig färg, korssskårad. Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Apydan är indicerat för behandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Apydan är indicerat att användas i monoterapi eller som tilläggsbehandling hos vuxna och barn från 6 års ålder och uppåt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

I såväl monoterapi som tilläggsbehandling inleds Apydan-behandlingen med en kliniskt effektiv dos uppdelad på två doseringstillfällen. Dosen kan ökas beroende på det kliniska svaret. När andra antiepileptika ersätts med Apydan, bör dosen av det andra preparatet/de andra preparaten minskas gradvis i samband med att Apydan-behandlingen inleds. Vid tilläggsbehandling, då patientens totala tillförsel av antiepileptika är ökad, kan dosen av andra antiepileptika behöva minskas och/eller Apydan-dosen ökas i långsammare takt (se avsnitt 4.5).

##### Koncentrationsbestämning

Den terapeutiska effekten av oxkarbazepin utövas främst genom den aktiva metaboliten 10-monohydroxiderivat (MHD) av oxkarbazepin (se avsnitt 5).

Plasmakoncentrationsbestämning av oxkarbazepin eller MHD är inte rutinmässigt motiverat. Det kan dock vara användbart i situationer där man förväntar sig förändring i MHD-clearance (se avsnitt 4.4). Vid sådana situationer kan Apydan-dosen justeras (baserat på plasmakoncentrationer uppmätta 2-4 timmar efter dosering) för att bibehålla maximala MHD-plasmakoncentrationer < 35 mg/l.

##### Vuxna

##### Monoterapi

Rekommenderad startdos

Apydan bör ges i en begynnelse-dos på 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag), uppdelad på två doseringstillfällen.

#### Underhållsbehandling

Om det är kliniskt motiverat kan dosen ökas med högst 600 mg/dag med ungefär en veckas mellanrum från startdosen för att uppnå det önskade kliniska svaret. Terapeutisk effekt ses vid doser mellan 600 mg/dag och 2 400 mg/dag.

I kontrollerade monoterapi studier på patienter som ej stod på antiepileptisk behandling har 1 200 mg/dag visats vara en effektiv dos. Hos refraktära patienter som ställts om från andra antiepileptika till Apydan i monoterapi har en dos på 2 400 mg/dag visats vara effektiv.

#### Maximal rekommenderad dos

Under kontrollerade förhållanden på sjukhus har dosökningar på upp till 2 400 mg/dag genomförts under en period på 48 timmar.

#### Tilläggsbehandling

##### Rekommenderad startdos

Apydan bör ges i en begynnelsesdos på 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag), uppdelad på två doseringstillfällen.

#### Underhållsbehandling

Om det är kliniskt motiverat kan dosen ökas med högst 600 mg/dag med ungefär en veckas mellanrum från startdosen för att uppnå det önskade kliniska svaret. Terapeutisk effekt uppnås vid doser mellan 600 mg/dag och 2 400 mg/dag.

#### Maximal rekommenderad dos

I en kontrollerad studie med kombinationsbehandling visades effekt vid doser mellan 600 och 2 400 mg/dag. Flertalet patienter tolererade dock inte den högsta dosen (2 400 mg/dag) utan dosreduktion av övriga antiepileptiska läkemedel, framför allt på grund av CNS-relaterade biverkningar. Högre doser än 2 400 mg/dag har inte studerats systematiskt i kliniska prövningar.

#### Äldre (från 65 år)

Inga särskilda doseringsrekommendationer krävs för äldre patienter eftersom terapeutiska doser justeras individuellt. Dosjustering rekommenderas hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) (se information nedan om dosering vid nedsatt njurfunktion). Natriumnivåer måste kontrolleras noggrant hos patienter med risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Apydan har inte undersökts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, därför bör försiktighet iaktas när administrering sker vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) bör Apydanbehandling sättas in med hälften av normal startdos (300 mg/dag) och ökas i intervall om minst en vecka för att uppnå önskad klinisk effekt (se avsnitt 5.2).

Dosökning hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva noggrannare observation.

#### Pediatrik population

##### Rekommenderad startdos

I såväl monoterapi som tilläggsbehandling bör behandling med Apydan inledas med en dos på 8-10 mg/kg/dag, uppdelad på två doseringstillfällen.

#### Underhållsdos

I kombinationsbehandlingsstudier har underhållsdoser uppnådda inom två veckor på 30-46 mg/kg/dag visats vara effektiva och vältolererade hos barn. Terapeutisk effekt uppnåddes vid genomsnittliga underhållsdoser kring 30 mg/kg/dag.

#### Maximal rekommenderad dos

Om det är kliniskt motiverat kan dosen ökas med högst 10 mg/kg/dag, med ungefär en veckas mellanrum från startdosen, till en maximal dos på 46 mg/kg/dag för att uppnå det önskade kliniska svaret (se avsnitt 5.2).

Apydan rekommenderas till barn från 6 års ålder och uppåt. Säkerhet och effekt har utvärderats i kontrollerade kliniska studier hos ca 230 barn under 6 år (ned till 1 månad). Apydan rekommenderas inte för barn yngre än 6 år då säkerhet och effekt inte har visats tillfredsställande.

Ovan angivna dosrekommendationer (vuxna, äldre, barn) baseras på de doser som studerats i kliniska prövningar hos alla åldersgrupper. Emellertid kan en lägre initialdos övervägas om det är lämpligt.

#### Administreringssätt

Tabletterna är korsskårade för att göra det lättare för patienten att svälja tabletten. Apydan tabletter kan delas i två lika delar, som var och en innehåller 150 mg oxkarbazepin eller i fyra lika delar, som var och en innehåller 75 mg oxkarbazepin. För barn eller andra patienter som inte kan svälja tabletter kan Apydan suspenderas i vatten och administreras som en dryck.

Apydan tabletter ska tas under eller efter måltid med lite vätska.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot eslikarbazepin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Överkänslighet

Typ I (omedelbara) överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, pruritus, urtikaria, angioödem samt anafylaxi har rapporterats efter läkemedlets godkännande. Fall av anafylaxi och angioödem i larynx, glottis, läppar och ögonlock har rapporterats hos patienter när de tagit den första eller nästkommande doser av oxkarbazepin. Om en patient utvecklar dessa reaktioner efter behandling med oxkarbazepin bör läkemedlet sättas ut och en alternativ behandling sättas in.

Patienter som uppvisat överkänslighetsreaktioner mot karbamazepin måste informeras om att ungefär 25-30 % av dessa patienter kan råka ut för överkänslighetsreaktioner (t ex allvarliga hudreaktioner) även vid användning av oxkarbazepin (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner av multi-organ karaktär, kan även inträffa hos patienter utan tidigare överkänslighet mot karbamazepin. Dessa reaktioner kan påverka hud, lever, blod och lymfsystemet eller andra organ, antingen enskilt eller tillsammans som del av en systemisk reaktion (se avsnitt 4.8). Generellt gäller att oxkarbazepin omgående ska utsättas om symtom som tyder på överkänslighetsreaktion uppträder.

#### Hudeffekter

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och erythema multiforme, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av oxkarbazepin. Patienter med allvarliga hudreaktioner kan kräva sjukhusvård, eftersom dessa tillstånd kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga. Fall associerade med oxkarbazepin har inträffat både hos barn och vuxna. Mediantiden till debut var 19 dagar. Ett flertal isolerade fall med recidiv av den allvarliga hudreaktionen vid återinsättande av oxkarbazepin har rapporterats. Patienter som utvecklar hudreaktioner av oxkarbazepin ska utvärderas omgående och

oxkarbazepin ska omedelbart sättas ut, såvida det inte är klarlagt att hudutslaget inte är läkemedelsrelaterat. Om behandlingen sätts ut, ska man överväga att ersätta oxkarbazepin med andra antiepileptika för att undvika anfall vid utsättning. Oxkarbazepin ska inte återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av en överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.3).

Allel HLA-B\*1502 – i hankinesisk, thailändsk och andra asiatiska populationer  
HLA-B\*1502 hos individer av hankinesiskt eller thailändskt ursprung har visats ha ett starkt samband med risken för att utveckla den svåra hudreaktionen Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen för oxkarbazepin liknar den för karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B\*1502-positiva också kan riskera att få SJS/TEN vid behandling med oxkarbazepin. Det finns vissa uppgifter som tyder på att det finns ett sådant samband med oxkarbazepin. Prevalensen för bärare av HLA-B\*1502 är ungefär 10 % i den hankinesiska och thailändska populationen. Om möjligt bör dessa individer screenas för denna allel innan man börjar behandlingen med karbamazepin eller kemiskt närbesläktad aktiv substans. Om patienter med asiatiskt ursprung visar positivt testresultat för HLA-B\*1502-allelen, kan användning av oxkarbazepin övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filippinerna och Malaysia) kan genetisk testning på riskgrupper för förekomst av HLA-B\*1502 övervägas. Prevalensen av allelen HLA-B\*1502 är försumbar i t ex populationer av europeisk härkomst, afrikaner, latinamerikaner, japaner och koreaner (mindre än 1 %).

Allelfrekvenserna syftar på den procentuella andelen av kromosomer hos populationen som bär på en given allel. Eftersom en person bär på två kopior av varje kromosom, men endast en kopia av HLA-B\*1502-allelen kan räcka för att öka risken av SJS, är den procentuella andelen patienter som kan vara i riskzonen nästan två gånger så stor som allelfrekvensen.

Allel HLA-A\*3101 – Europeisk härkomst och japansk population

Det finns vissa uppgifter som tyder på att HLA-A\*3101 är associerad med en ökad risk för karbamazepin-inducerade hudbiverkningar hos individer med europeisk härkomst och japaner. Dessa biverkningar inkluderar SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili (DRESS), samt de mindre allvarliga biverkningarna akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulösa utslag.

Frekvensen av allelen HLA-A\*3101 varierar brett mellan etniska populationer. Allel HLA-A\*3101 har en prevalens på 2 till 5 % i europeiska populationer och omkring 10 % i den japanska populationen. Förekomsten av allel HLA-A\*3101 kan öka risken för karbamazepin-inducerade hudreaktioner (vanligtvis mindre allvarliga) från 5,0 % i den genomsnittliga populationen till 26,0 % bland individer med europeisk härkomst. Dess frånvaro kan däremot minska risken från 5,0 % till 3,8 %.

Allel HLA-A\*3101 – Annan härkomst

Frekvensen av denna allel uppskattas vara mindre än 5 % hos majoriteten av australiensiska, asiatiska, afrikanska och nordamerikanska populationer med några undantag mellan 5-12 %. Frekvenser över 15 % har uppskattats hos vissa etniska grupper i Sydamerika (Argentina och Brasilien), Nordamerika (USA: Navajo och Sioux, och Mexiko: Sonora Seri) och södra Indien (Tamil Nadu) och mellan 10-15 % i andra inhemska etniska grupper i samma regioner.

Allelfrekvenserna syftar på den procentuella andelen av kromosomer hos populationen som bär på en given allel. Eftersom en person bär på två kopior av varje kromosom, men endast en kopia av HLA-A\*3101-allelen kan räcka för att öka risken av SJS, är den procentuella andelen patienter som kan vara i riskzonen nästan två gånger så stor som allelfrekvensen.

Det finns otillräckliga data som stöder en rekommendation för screening av HLA-A\*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktad substans påbörjas. Om patienter av europeiskt eller japanskt ursprung visar sig bära på allel HLA-A\*3101 kan användning av karbamazepin eller kemiskt närbesläktad substans övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

### Begränsningar med genetisk screening

Resultat från genetisk screening får aldrig ersätta ordinarie klinisk vaksamhet och patientomhändertagande. Många asiatiska patienter som är positiva för HLA-B\*1502 och behandlas med Apydan kommer inte att utveckla SJS/TEN och patienter som är negativa för HLA-B\*1502 oavsett etnicitet kan ändå utveckla SJS/TEN. Samma sak gäller för HLA-A\*3101 avseende risk för SJS, TEN, DRESS, AGEP eller makulopapulöst utslag. Utvecklingen av dessa allvarliga kutana biverkningar och relaterad sjuklighet pga andra möjliga faktorer såsom dos av antiepileptika, följsamhet, annan samtidig medicinering, komorbiditeter och graden av dermatologisk monitorering har inte studerats.

### Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Om test för förekomst av allel HLA-B\*1502 utförs, rekommenderas högupplöst ”HLA-B\*1502-genotypning”. Testet är positivt om antingen en eller två HLA-B\*1502-alleler detekteras och negativt om inga HLA-B\*1502-alleler detekteras. Om test av förekomst av allel HLA-A\*3101 utförs, rekommenderas högupplöst ”HLA-A\*3101-genotypning”. Testet är positivt om antingen en eller två HLA-A\*3101-alleler detekteras och negativt om inga HLA-A\*3101-alleler detekteras.

### Risk för förvärrande av anfall

Risk för förvärrande av anfall har rapporterats med oxkarbazepin. Risken för förvärrande av anfall ses främst hos barn men kan också förekomma hos vuxna. Vid förvärrande av anfall ska behandling med oxkarbazepin avbrytas.

### Hyponatremi

Natriumnivåer i serum understigande 125 mmol/l, vilket i allmänhet är asymtomatiskt och inte kräver justering av behandlingen, har observerats hos upp till 2,7 % av oxkarbazepin-behandlade patienter. Erfarenheter från kliniska prövningar visar att natriumnivåerna i serum återgick till det normala när oxkarbazepindosen minskades, preparatet sattes ut eller när patienten fick konservativ behandling (t ex begränsning av vätskeintag). Hos patienter med tidigare njuråkommor associerade med låga natriumnivåer (t ex SIADH-liknande tillstånd) eller hos patienter som samtidigt behandlas med natriumsänkande läkemedel (t ex diuretika, desmopressin) liksom NSAID-preparat (t ex indometacin) bör serum-natrium nivåerna mätas innan behandlingen påbörjas. Därefter bör natriumnivån i serum mätas efter ungefär två veckor och en gång i månaden under de tre första månaderna av behandlingen eller vid kliniskt behov. Dessa riskfaktorer kan gälla framför allt äldre patienter. Hos patienter som redan står på oxkarbazepin vid insättande av natriumsänkande läkemedel ska samma regler för mätning av natriumnivåer gälla. Generellt gäller att om symtom på hyponatremi uppstår under behandling med oxkarbazepin (se avsnitt 4.8) bör mätning av serum-natrium övervägas. Hos övriga patienter kan mätning av natriumnivåer i serum ingå som en del av de rutinmässiga laboratorieproverna.

Alla patienter med hjärtinsufficiens och sekundär hjärtsvikt ska regelbundet genomgå viktkontroll för att fastställa om vätskeretention inträffat. Vid fall av vätskeretention eller försämring av hjärtfunktionen bör natriumnivån i serum mätas. Om hyponatremi observeras är det viktigt att begränsa vätskeintaget.

Eftersom oxkarbazepin i mycket sällsynta fall kan leda till försämring av hjärtats retledningsförmåga, ska patienter med tidigare konduktionsstörningar (t ex AV-block, arytm) följas noggrant.

### Hypotyroidism

Hypotyroidism är en biverkning (med ”mindre vanliga” frekvens, se avsnitt 4.8) av oxkarbazepin. Med tanke på hur viktiga tyreoidhormonerna är för barns utveckling efter födsel, rekommenderas monitorering av tyreoidfunktionen i den pediatrika åldersgruppen under behandling med oxkarbazepin.

### Leverfunktion

Mycket få fall av hepatit har rapporterats, vilka i de flesta fall läkte ut. När leverpåverkan misstänks bör leverfunktionsprov utföras och utsättande av oxkarbazepin övervägas. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska försiktighet iaktas under behandling med oxkarbazepin, särskilt avseende startdosen och upptitrering av dosen. Plasmakoncentrationsbestämning av MHD kan övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Hematologiska effekter

Sällsynta rapporter om agranulocytos, aplastisk anemi och pancytopeni har setts hos patienter som behandlats med oxkarbazepin efter godkännandet (se avsnitt 4.8). Utsättande av läkemedlet bör övervägas om tecken på signifikant benmärgsdepression utvecklas.

#### Självordsbeteende

Suicidtankar och självordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för oxkarbazepin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självordsbeteende uppstår.

#### Hormonella antikonceptionsmedel

Kvinnliga patienter i fertil ålder måste göras uppmärksamma på att samtidig användning av oxkarbazepin och hormonella antikonceptionsmedel kan göra antikonceptionsmedel av denna typ ineffektiva (se avsnitt 4.5). Kompletterande icke-hormonellt skydd mot graviditet rekommenderas vid behandling med oxkarbazepin.

#### Alkohol

Försiktighet måste iaktas vid alkoholförtäring i kombination med Apydanbehandling, på grund av möjlig additiv sederande effekt.

#### Pediatrik population

Oxkarbazepin kan förvärra vissa typer av primärt generaliserade anfall, som myoklon och frånvarooanfall.

#### Utsättande

I likhet med alla andra antiepileptika, ska oxkarbazepin sättas ut stegvis för att minimera risken för ökad anfallsfrekvens.

#### Plasmakoncentrationsbestämning

Även om sambandet mellan dosering och plasmakoncentration av oxkarbazepin, samt mellan plasmakoncentration och klinisk effekt eller tolererbarhet, är ganska svagt, kan plasmakoncentrationsbestämning vara användbar i följande situationer för att kunna utesluta bristande följsamhet eller i situationer när variationer i MHD clearance kan förväntas, inklusive:

- förändring av njurfunktion (se nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.2).
- graviditet (se avsnitt 4.6 och 5).
- samtidig användning av leverenzyminducerande läkemedel (se avsnitt 4.5).

#### Viktig information om natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Enzyminduktion

*In vitro* och *in vivo* är oxkarbazepin och dess farmakologiskt aktiva metabolit (monohydroxiderivat, MHD) svaga inducerare av cytokrom P450-enzymerna CYP3A4 och CYP3A5, vilka ansvarar för metabolismen av ett stort antal läkemedel, t ex immunosuppressiva medel (t ex ciklosporin, takrolimus), perorala antikonceptionsmedel (se nedan) och vissa andra antiepileptika (t ex karbamazepin). Detta resulterar i lägre plasmakoncentration av dessa läkemedel (se nedan tabellöversikt av resultaten med andra antiepileptiska läkemedel).

Oxkarbazepin och MHD är svaga inducerare av UDP-glukuronyltransferaser *in vitro* (effekterna på specifika enzymer i denna familj är inte kända). Oxkarbazepin och MHD kan därför ha en svag inducerande effekt *in vivo* på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferas. När man startar behandling med oxkarbazepin eller ändrar dosen, kan det ta 2 till 3 veckor att nå den nya graden av induktion.

Om behandlingen med oxkarbazepin sätts ut, kan en dosreduktion av samtidigt läkemedel vara nödvändig och ska avgöras utifrån klinisk monitorering och/eller plasmanivåmonitorering. Induktionen avtar sannolikt gradvis under 2 till 3 veckor efter utsättning.

*Hormonella antikonceptionsmedel:* Oxkarbazepin har visats påverka de båda komponenterna etinylöstradiol (EÖ) och levonorgestrel (LNG) i perorala antikonceptionsmedel. De genomsnittliga AUC-värdena för EÖ och LNG minskade med 48-52 % respektive 32-52 %. Således kan samtidig användning av oxkarbazepin och hormonella antikonceptionsmedel göra dessa antikonceptionsmedel ineffektiva (se avsnitt 4.4). Andra pålitliga antikonceptionsmetoder bör användas.

### Enzymhämning

Oxkarbazepin och MHD hämmar CYP2C19. Interaktioner kan därför uppkomma vid samtidig behandling med höga doser oxkarbazepin och andra läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C19 (t ex fenytoin). Plasmanivåer av fenytoin ökade med upp till 40 % när oxkarbazepin gavs i doser över 1 200 mg/dygn (se nedan tabellöversikt av resultaten med andra antikonvulsiva). I sådana fall kan en dosreducering av samtidigt administrerat fenytoin behövas (se avsnitt 4.2).

### Antiepileptika och enzyminducerande läkemedel

Potentiella interaktioner mellan oxkarbazepin och andra antiepileptika har bedömts i kliniska studier. Effekten av dessa interaktioner på genomsnittlig AUC och  $C_{\min}$  sammanfattas i nedanstående tabell.

Översikt över interaktioner mellan oxkarbazepin och andra antiepileptika

Samtidigt administrerat antiepileptikum	Oxkarbazepins påverkan på det andra antiepileptiska läkemedlet	Det andra antiepileptiska läkemedlets påverkan på MHD
Karbamazepin	0 - 22 % minskning (30 % ökning av karbamazepin-epoxid)	40 % minskning
Klobazam	Ej undersökt	Ingen påverkan
Felbamat	Ej undersökt	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenobarbital	14 - 15 % ökning	30 - 31 % minskning
Fenytoin	0 - 40 % ökning	29 - 35 % minskning
Valproinsyra	Ingen påverkan	0 - 18 % minskning

Starka inducerare av cytokrom P450-enzymerna och/eller UGT (dvs rifampicin, karbamazepin, fenytoin och fenobarbital) har visats minska plasma/serumnivåerna av MHD (29-49 %) hos vuxna. Hos barn i åldern 4 till 12 år, ökade MHDs clearance med ungefär 35 % när en av de tre enzyminducerande antiepileptika gavs samtidigt jämfört med monoterapi. Samtidig behandling med oxkarbazepin och lamotrigin har associerats med en ökad risk för biverkningar (illamående, somnolens, yrsel och huvudvärk). När en eller flera antiepileptika administreras samtidigt med oxkarbazepin, bör en noggrann dosjustering och/eller plasmanivåmonitorering övervägas från fall till fall, speciellt hos pediatrika patienter som samtidigt behandlas med lamotrigin.

Ingen autoinduktion har observerats med oxkarbazepin.

Andra läkemedelsinteraktioner

Cimetidin, erytromycin, viloxazin, warfarin och dextropropoxifen hade ingen effekt på MHDs farmakokinetik.

Interaktioner mellan oxkarbazepin och MAO-hämmare är teoretiskt möjligt baserat på strukturella likheter mellan oxkarbazepin och tricykliska antidepressiva.

Patienter som behandlas med tricykliska antidepressiva var inkluderade i kliniska prövningar utan att någon kliniskt relevant interaktion observerades.

Litium i kombination med oxkarbazepin kan ge ökad risk för neurotoxicitet.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel

Apydan kan resultera i att den terapeutiska effekten sviktar för orala preventivmedel innehållande etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda högeffektiva preventivmetoder (helst icke-hormonella; t ex intrauterint inlägg) under behandling med Apydan.

Graviditet

Allmän risk relaterad till epilepsi och antiepileptika:

Hos den behandlade populationen, har en ökning av missbildningar noterats vid polyterapi, särskilt vid polyterapi inkluderande valproat.

Effektiv antiepileptisk behandling ska ej avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret.

Risker relaterade till oxkarbazepin:

Det finns en måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter). Data för oxkarbazepin associerat med medfödda missbildningar är dock begränsade. Den totala andelen missbildningar är inte högre med Apydan jämfört med andelen som observeras hos normalpopulationen (2-3 %). En måttlig teratogen risk kan dock inte helt uteslutas på grund av denna måttliga mängd av data. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för oxkarbazepin under graviditet är motstridiga och en risk kan inte uteslutas.

Med beaktande av ovanstående data:

Om kvinnor som behandlas med oxkarbazepin blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas igen. Minsta effektiva dos ska ges och monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt, åtminstone under de tre första månaderna av graviditeten.

Patienter bör upplysas om den ökade risken för missbildningar och även erbjudas fosterdiagnostik.



Under graviditet ska inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret.

Övervakning och prevention:

Vissa antiepileptika kan bidra till folsyrabrist, vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till fostermisbildning. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditeten. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, bör fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott.

Data från ett begränsat antal kvinnor tyder på att plasmanivåer av oxkarbazepins aktiva metabolit, 10-monohydroxiderivat (MHD) gradvis kan minska under graviditeten. Det rekommenderas därför att det kliniska svaret övervakas noga hos kvinnor som behandlas med oxkarbazepin under graviditet för att säkerställa att tillfredställande anfallskontroll upprätthålls. Bestämning av förändringar i MHD-plasmakoncentrationer bör övervägas. Om dosökning har skett under graviditet kan bestämning av plasmanivåer av MHD också övervägas post partum.

Hos det nyfödda barnet:

Blödningar hos det nyfödda barnet har rapporterats med leverinducerande antiepileptika. Som en försiktighetsåtgärd bör K<sub>1</sub>-vitamin administreras i förebyggande syfte under de sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

Amning

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit (MHD) passerar över i bröstmjölk hos människa. Begränsade data tyder på att ammade spädbarns MHD-plasmakoncentrationer är 0,2–0,8 mikrog/ml, vilket motsvarar upp till 5 % av moderns MHD-plasmakoncentration. Även om exponeringen verkar vara låg, kan en risk för spädbarnet inte uteslutas. Därför ska både fördelen med amning och den potentiella risken för biverkningar hos spädbarnet övervägas när beslut fattas om amning ska ske medan Apydan används. Vid amning ska barnet övervakas för biverkningar som dåsighet och försämrad viktökning.

Fertilitet

Det finns inga humandata avseende fertilitet.

Hos råttor hade oxkarbazepin ingen effekt på fertilitet. Effekter på reproduktionsparametrar hos honråttor observerades för MHD vid doser jämförbara med humandoser (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Apydan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel, somnolens, ataxi, diplopi, dimsyn, synrubbingar, hyponatremi och medvetandesänkning har rapporterats med Apydan (se avsnitt 4.8 för fullständig lista över biverkningar), främst vid behandlingsstart eller i samband med dosjusteringar (mer frekvent under upptitreringsfasen). Patienter bör därför iakttas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är somnolens, huvudvärk, yrsel, diplopi, illamående, kräkningar och trötthet som uppstår hos mer än 10 % av patienterna.

Säkerhetsprofilen baseras på biverkningar som noterats i kliniska prövningar, och som bedömts vara relaterade till oxkarbazepin. Dessutom har hänsyn tagits till kliniskt betydelsefulla rapporter om biverkningar från kända behandlingsprogram och erfarenheter från behandling efter godkännandet.

Biverkningar (tabell 1) listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom

bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga: ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabell 1 Biverkningar

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	leukopeni.
Sällsynta	benmärgsdepression, aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni.
Mycket sällsynta	thrombocytopeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta	anafylaktiska reaktioner.
Mycket sällsynta	överkänslighetsreaktioner <sup>#</sup> .
<b>Endokrina systemet</b>	
Vanliga	viktökning.
Mindre vanliga	hypotyroidism.
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	hyponatraemia <sup>†</sup> .
Sällsynta	SIADH-liknande tillstånd med tecken och symptom på letargi, illamående, yrsel, minskad serum(blod) osmolalitet, kräkningar, huvudvärk, konfusionstillstånd eller andra neurologiska tecken och symptom.
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	agitation (tex nervositet), affektlabilitet, konfusionstillstånd, depression, apati.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	somnolens, huvudvärk, yrsel.
Vanliga	ataxi, tremor, nystagmus, koncentrationssvårigheter, amnesi, talsvårigheter (inklusive dysartri); mer frekvent under upptitrering av oxkarbazepindosen.
<b>Ögon</b>	
Mycket vanliga	diplopi.
Vanliga	dimsyn, synrubbing.
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	vertigo.
<b>Hjärtat</b>	
Mycket sällsynta	AV-block, arytmier.
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	hypertension.
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	kräkningar, illamående.
Vanliga	diarré, buksmärtor, förstoppning.
Mycket sällsynta	pankreatit och/eller förhöjda lipaser och/eller amylaser.
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mycket sällsynta	hepatit.
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	utslag, alopeci, akne.
Mindre vanliga	urtikaria.

Sällsynta	läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).
Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom), angioödem, erythema multiforme (se avsnitt 4.4).
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Sällsynta	Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med oxkarbazepin. Mekanismen, genom vilken oxkarbazepin påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.
Mycket sällsynta	systemisk lupus erythematosus.
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	
Mycket vanliga	trötthet.
Vanliga	asteni.
<b>Undersökningar</b>	
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet.
Sällsynta	minskade T4-nivåer (oklar klinisk signifikans).
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Mindre vanliga	fall.

#### Beskrivning av vissa biverkningar

#Överkänslighetsreaktioner (inklusive överkänslighetsreaktioner av multi-organ karaktär) karakteriserade av hudutslag, feber. Andra organ eller system kan påverkas t ex blod och lymfsystem (t ex eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, lymfadenopati, splenomegali), lever (t ex hepatit, avvikande leverfunktionsvärden), muskler och leder (t ex ledsvullnad, muskelsmärter, ledsmärter), nervsystem (t ex leverencefalopati), njurar (t ex njursvikt, interstitiell nefrit, proteinuri), lungor (t ex lungödem, astma, bronkialspasm, interstitiell lungsjukdom, dyspné), angioödem.

†Natriumnivåer i serum understigande 125 mmol/l har observerats hos upp till 2,7 % av patienter behandlade med Apydan med frekvensen vanliga (se avsnitt 4.4). I de flesta fallen är hyponatremi asymtomatisk och kräver inte dosjustering.

Vid användning av Apydan kan hyponatremi utvecklas i mycket sällsynta fall, associerad med symtom såsom krampanfall, encefalopati, minskad medvetandegrad, förvirring (se även Centrala och perifera nervsystemet), synstörningar (t.ex. dimsyn), hypotyreos, kräkningar och illamående. Minskning av natriumkoncentrationerna i serum utvecklades vanligtvis under de tre första månaderna av behandlingen med Apydan, trots att serumkoncentrationen av natrium minskade till nivån < 125 mmol/l först efter över 1 år efter behandlingens början hos vissa patienter (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

I allmänhet var säkerhetsprofilen hos barn likartad med den säkerhetsprofil som sågs hos vuxna (se avsnitt 5.1).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Enstaka fall av överdosering har rapporterats. Högsta dokumenterade dos är cirka 48 gram.

### Symtom

Elektrolyt- och vätskebalans: hyponatremi

Ögon: diplopi, mios, dimsyn

Magtarmkanalen: illamående, kräkningar, hyperkinesi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället: trötthet

Undersökningar: sänkt andningsfrekvens, QTc-förlängning

Centrala och perifera nervsystemet: dåsighet och somnolens, yrsel, ataxi och nystagmus, tremor, koordinationsstörningar (avvikande koordination), konvulsion, huvudvärk, koma, förlust av medvetande, dyskinesi

Psykiska störningar: aggression, agitation, konfusionstillstånd

Blodkärl: hypotension

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: dyspné

### Hantering

Det finns ingen specifik antidot. Symtomatisk och understödjande behandling bör ges utifrån vad situationen kräver. Avlägsnande av läkemedlet genom ventrikelsköljning och/eller inaktivering genom tillförsel av aktivt kol bör övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, ATC-kod N03AF02

#### Farmakodynamisk effekt

Den farmakologiska effekten av oxkarbazepin baserar sig främst på dess metabolit (MHD) (se avsnitt 5.2). Verkningsmekanismen av oxkarbazepin och MHD anses huvudsakligen basera sig på blockering av spänningskänsliga natriumkanaler, varvid hyperexcitering av nervcellsmembraner minskar, nervcellernas upprepade impulsledning inhiberas och retledningen av de synaptiska impulserna minskar. Dessutom kan även ökad kaliumkonduktans och modulering av högspänningsaktiverade kalciumkanaler bidra till de antikonvulsiva effekterna. Inga signifikanta interaktioner med receptorer för hjärnans neurotransmittorer eller modulatorer har observerats.

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit (MHD) är potenta och effektiva antikonvulsanter hos djur. De skyddade gnagare från generaliserade tonisk-kloniska anfall, och i mindre grad från kloniska anfall och stoppade eller minskade frekvensen av kroniskt recidiverande partiella anfall hos rhesusapor med aluminiumimplantat. Ingen toleransutveckling (försvagning av den antikonvulsiva aktiviteten) mot tonisk-kloniska anfall observerades när möss behandlades dagligen i 5 dagar och råttor behandlades dagligen i 4 veckor med oxkarbazepin eller MHD.

#### Pediatrisk population

Två randomiserade bedömarblindade (rater-blinded) doskontrollerade effektstudier (Studie 2339 och Studie 2340) har utförts hos pediatrika patienter i åldrarna 1 månad till < 17 år (n=31 patienter i åldern 6 till < 17 år; n=189 patienter i åldern < 6 år). Dessutom har ett antal öppna studier som inkluderade barn utförts. I allmänhet var säkerhetsprofilen för oxkarbazepin hos yngre barn (< 6 år) likartad med den som sågs hos äldre barn ( $\geq 6$  år). I vissa studier med yngre barn (< 4 år) och äldre barn ( $\geq 4$  år) sågs dock en  $\geq 5$ -faldig skillnad i andelen patienter med kramper (7,9 % respektive 1,0 %) och status epilepticus (5 % respektive 1 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Vid peroral tillförel av Apydan absorberas oxkarbazepin fullständigt och metaboliseras i hög grad till sin farmakologiskt aktiva metabolit (MHD).

Efter administrering av en engångsdos av 600 mg Apydan till 24 friska frivilliga (både män och kvinnor) var det genomsnittliga  $C_{max}$ -värdet för MHD 5,0 ( $\pm 0,9$ ) mikrog/ml, med en motsvarande median  $t_{max}$  på 16 (5 - 24) timmar.

I en massbalansstudie på människa var det bara 2 % av den totala radioaktiviteten i plasma som utgjordes av oförändrat oxkarbazepin, ungefär 70 % återfanns som MHD, och återstoden kunde tillskrivas mindre betydande sekundära metaboliter, vilka snabbt eliminerades.

Den systemiska biotillgängligheten av MHD ökar något, men signifikant, om Apydan tas under en måltid. Därför ska Apydan tas under eller efter måltid.

### Distribution

Skenbar distributionsvolym för MHD är 49 liter.

Ungefär 40 % av MHD är bundet till serumproteiner, i första hand till albumin. Bindningsgraden var oberoende av serumkoncentrationen inom det terapeutiska koncentrationsområdet. Oxkarbazepin och MHD binder inte till surt alfa-1-glykoprotein.

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit MHD passerar placenta. I ett fall var plasmakoncentrationen av MHD likartad hos modern och det nyfödda barnet.

### Biotransformation

Oxkarbazepin reduceras snabbt av cytosolenzymer i levern till MHD, vilken huvudsakligen svarar för den farmakologiska effekten hos Apydan. MHD metaboliseras vidare genom konjugering med glukuronsyra. Mindre mängder (4 % av dosen) oxideras till den farmakologiskt inaktiva metaboliten (10, 11-dihydroxiderivat, DHD).

### Eliminering

Oxkarbazepin elimineras främst i form av metaboliter, vilka till övervägande delen utsöndras via njurarna. Mer än 95 % av dosen återfinns i urinen med mindre än 1 % i form av oförändrat oxkarbazepin. Utsöndringen i feces motsvarar mindre än 4 % av den tillförda dosen. Ungefär 80 % av dosen utsöndras i urinen antingen som glukuronider av MHD (49 %) eller som oförändrat MHD (27 %), medan den inaktiva metaboliten DHD motsvarar ungefär 3 % och olika konjugat av oxkarbazepin motsvarar 13 % av dosen.

Oxkarbazepin elimineras snabbt från plasma med en skenbar halveringstid på mellan 1,3 och 2,3 timmar. MHD däremot har en skenbar halveringstid på i genomsnitt  $9,3 \pm 1,8$  timmar.

### Dosproportionalitet

Steady-state för plasmakoncentrationen av MHD uppnås inom 2-3 dagar för patienter som får Apydan två gånger om dagen. Vid steady-state har MHD linjär farmakokinetik och uppvisar dosproportionalitet i dosintervallet 300 till 2 400 mg/dag.

#### Speciella patientgrupper

##### Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetik och metabolism för oxkarbazepin och MHD utvärderades hos friska frivilliga och patienter med nedsatt leverfunktion efter en peroral engångsdos på 900 mg. Lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen påverkade inte farmakokinetiken för oxkarbazepin och MHD. Oxkarbazepin har inte prövats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

##### Patienter med nedsatt njurfunktion

Måttlig njurinsufficiens har liten effekt på plasmaprofilen för MHD och oxkarbazepin. Men eftersom plasmanivåerna av konjugerad MHD ökar markant, vilket kan leda till en höjning av nivåerna av fritt 10-monohydroxiderivat, bör dosen av oxkarbazepin nästan halveras hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min).

##### Barn

Oxkarbazepins farmakokinetik har utvärderats i kliniska studier på pediatrika patienter i dosintervallet 10-60 mg/kg/dag. Viktjusterad MHD clearance sjunker med ökande ålder och kroppsvikt för barn och närmar sig den för vuxna. Genomsnittligt viktjusterat clearance hos barn i åldern 4-12 år är ungefär 40 % högre än hos vuxna. Därför kan exponering av MHD hos dessa barn förväntas vara ca 2/3 jämfört med exponeringen hos en vuxen som behandlas med en liknande viktjusterad dos. Då vikten ökar med åldern förväntas patienter som är 13 år och äldre nå samma MHD clearance per kg kroppsvikt som vuxna.

##### Graviditet

Data från ett begränsat antal kvinnor tyder på att plasmanivåer av MHD gradvis kan minska under graviditeten (se avsnitt 4.6).

##### Äldre

Då oxkarbazepin gavs i engångsdos (300 mg) och upprepad dosering (600 mg/dag) till äldre frivilliga försökspersoner (i åldern 60-82 år) var de maximala plasmakoncentrationerna och AUC-värdena för MHD 30-60% högre än hos yngre frivilliga försökspersoner (i åldern 18-32 år). Jämförelse av kreatininclearance mellan unga och äldre frivilliga försökspersoner indikerar att skillnaden berodde på en åldersrelaterad minskning av kreatininclearance. Det finns inget behov av speciella dosrekommendationer, eftersom den terapeutiska dosen ställs in individuellt.

##### Kön

Inga könsrelaterade farmakokinetiska skillnader har observerats hos barn, vuxna eller äldre.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gänse studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet med oxkarbazepin och monohydroxiderivatet (MHD) visade inte några särskilda risker för människa.

Belägg för nefrotoxicitet noterades vid studier med upprepade doser avseende toxicitet på råttor. Dessa fynd noterades inte på hund eller mus.

##### Immunotoxicitet

Immunstimulerande försök på mus visade att MHD (och i mindre utsträckning oxkarbazepin) kan inducera fördröjd överkänslighet.

##### Mutagenicitet

Oxkarbazepin ökade mutationsfrekvenser i ett Ames test in vitro i frånvaro av metabolisk aktivering i en av fem bakteriestammar. Oxkarbazepin och MHD gav öknings av kromosomavvikelser och/eller polyploidi i ”Chinese hamster ovary assay” in vitro i frånvaro av metabolisk aktivering. MHD var negativ i Ames testet och ingen mutagen eller klastogen aktivitet sågs med varken oxkarbazepin eller MHD hos V79 ”Chinese hamster cells” in vitro. Oxkarbazepin och MHD var båda negativa för klastogena och aneugena effekter (bildande av mikrokärnor) i ett in vivo test på råttbenmärg.

#### Reproduktionstoxicitet

Hos råttor påverkade inte oxkarbazepin fertiliteten hos något av könen vid orala doser upp till 150 mg/kg/dag, där det inte finns någon säkerhetsmarginal. Störningar observerades i östrogenkretsen och minskat antal gulkroppar, implantationer och levande embryon hos hondjur för MHD vid doser jämförbara med humandoser (se avsnitt 4.6).

Gångse studier avseende reproduktionstoxicitet hos gnagare och kaniner visade, vid modertoxiska doser, effekter såsom ökad incidens embryofetal mortalitet och/eller viss försenad tillväxt hos avkomman prenatalt och/eller postnatalt. I en av de åtta embryofetala toxicitetsstudierna på råttor med antingen oxkarbazepin eller MHD sågs en ökning av fetala missbildningar. Använda doser orsakade även modertoxicitet (se avsnitt 4.6).

#### Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudierna inducerades levertumörer (råttor och mus), testikeltumörer (råttor) och granularcellstumörer i genitalierna hos honor (råttor) hos behandlade djur. Uppkomsten av levertumörer är sannolikt en konsekvens av hepatisk mikrosomal enzyminduktion, en induktionseffekt som, även om den inte kan uteslutas är föga uttalad eller ej förekommande hos patienter som behandlas med oxkarbazepin. Testikeltumörer kan ha inducerats av förhöjda koncentrationer luteiniserande hormon. Då en sådan ökning inte observerats hos människa antas dessa tumörtyper inte vara kliniskt relevanta. En dosrelaterad ökning av förekomsten av granularcellstumörer i genitalier (cervix och vagina) på honråttor noterades i karcinogenicitetsstudien på råttor med MHD. Dessa effekter uppträdde vid expositions nivåer jämförbara med den förväntade kliniska expositionen. Den bakomliggande mekanismen för utveckling av dessa tumörer är inte fullt utredd men kan vara relaterat till ökade estradiolkoncentrationer specifika för råttor. Den kliniska relevansen av dessa tumörer är oklar.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), magnesiumstearat, riboflavin, ammoniummetakrylatkopolymer (typ B).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Plastbehållare (polyeten) med barnsäkert skruvlock (polypropen) och torkmedel (kiselgel).

Förpackningsstorlekar: 50, 100 och 200.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
D-22335 Hamburg  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12637

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 5 juni 2008

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.07.2022