

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg: Vaaleanruskeita, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja (paksuus noin 4,4 mm, pituus noin 11,1 mm ja leveys noin 5,6 mm), joiden kummallakin puolella on jakourre. Tabletin toisella puolella on merkintä '150' jakourteen yhdellä puolella.

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

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

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Okskarbatsepiini on tarkoitettu partiaalisten kohtausten hoitoon, joihin voi liittyä sekundaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

## **Lääkehoidon tehon seuranta**

Okskarbatsepiinin teho perustuu pääosin sen aktiivisen metaboliitin, eli okskarbatsepiinin 10-monohydroksi johdannaisen (10-monohydroxy derivative, MHD) toimintaan (ks. kohta 5). 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 okskarbatsepiinin annosta voidaan säätää (2–4 tuntia annoksen jälkeen plasmasta mitattujen pitoisuuksien perusteella) siten, että MHD-huippupitoisuudet plasmassa pysyvät tasolla < 35 mg/l.

### Aikuiset

#### *Monoterapia*

#### **Suosittelut aloitusannos**

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

#### **Ylläpitoannos**

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

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

#### **Suosittelut enimmäisannos**

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

#### *Liitännäishoito*

#### **Suosittelut aloitusannos**

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

#### **Ylläpitoannos**

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

#### **Suosittelut enimmäisannos**

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

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

### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

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

### Maksan vajaatoimintapotilaat

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

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annoksen asteittainen suurentaminen saattaa vaatia tarkempaa seurantaa.

### Pediatriset potilaat

#### **Suositteltu aloitusannos**

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

#### **Ylläpitoannos**

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

#### **Suositteltu enimmäisannos**

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

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

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

### Antotapa

Suun kautta.

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

Oxcarbazepin Orion voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, eslikarbatsepiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yliherkkyys

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

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

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

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

### Ihoreaktiot

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

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

HLA-B\*1502-alleelin on osoitettu liittyvän vahvasti vakavan ihoreaktion, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS)/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalista alkuperää olevilla potilailla. Okskarbatsepiinin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin. On mahdollista, että HLA-B\*1502-alleelin kantajilla on riski saada SJS/TEN myös okskarbatsepiinihoidon aikana. On jonkin verran näyttöä siitä, että okskarbatsepiinihoidon yhteydessä esiintyy tällaista. Noin 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B\*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B\*1502-alleelin suhteen ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisella vaikuttavalla aineella, mikäli mahdollista. Jos testitulokset 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 populaatioissa, jotka kantavat kromosomistossaan tätä alleelia. Ihmisellä jokaista vastinkromosomia on kaksi kappaletta, mutta jo yksi HLA-B\*1502-alleeli saattaa olla riittävä SJS-riskin lisäämiseen, joten prosentuaalinen osuus potilaista, joilla voi olla lisääntynyt riski, on lähes kaksinkertainen alleelin esiintymistiheyteen nähden.

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

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

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

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

## HLA-A\*3101-alleeli – muut väestöt

Tätä alleeliä 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 (Yhdysvallat: Navajo ja Sioux, Meksiko: Sonora Seri) 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 alleeliä. 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 riittävä näyttöä suosittaa HLA-A\*3101-alleelin seulontatutkimusta ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisilla yhdisteillä.

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

## Geneettisen seulonnan rajoitteet

Geneettisten seulontakokeiden tuloksilla ei voi koskaan korvata asianmukaista valpasta potilaan seuranta ja hoitoa. Moni aasialaista alkuperää oleva potilas, jolla on HLA-B\*1502-alleeli, voi saada okskarbatsepiinihoitoa ilman, että hänelle kehittyy SJS tai TEN. Vastaavasti mitä tahansa etnistä ryhmää edustavalle, HLA-B\*1502-alleelinegatiiviselle potilaalle voi tämän alleelin puuttumisesta huolimatta kehittyä SJS tai TEN. Sama koskee HLA-A\*3101-alleeliä ja riskiä kehittää SJS, TEN, DRESS, AGEP tai makulopapulaarinen ihottuma. Näiden vakavien ihoreaktioiden ja niihin liittyvän sairastuvuuden yhteyttä muihin mahdollisiin tekijöihin (kuten epilepsialääkeannos, potilaan hoitomyyntyvyys, 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-alleeliä ja negatiivinen, jos yhtään HLA-B\*1502-alleeliä 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, Oxcarbazepin Orion -hoito on keskeytettävä.

### Hyponatremia

Alle 125 mmol/l:ssa seerumin natriumpitoisuuksia, jotka yleensä eivät aiheuta oireita eivätkä edellytä hoidon muuttamista, on todettu enimmillään 2,7 %:lla okskarbatsepiinihoitoa saaneista potilaista. Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus osoittaa, että seerumin natriumpitoisuus normalistui, kun okskarbatsepiiniannosta pienennettiin, okskarbatsepiinihoito keskeytettiin tai potilasta hoidettiin konservatiivisesti (esim. nesterajoituksin). Jos potilaalla on ennestään munuaisvikaan liittyvä seerumin pieni natriumpitoisuus (esim. antidiureettisen hormonin poikkeavan erityksen kaltainen oireyhtymä) tai jos potilas saa seerumin natriumpitoisuutta pienentävää lääkitystä (esim. diureetteja, desmopressiinia) tai tulehduskipulääkkeitä (esim. indometasiinia), seerumin natriumpitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista. Tämän jälkeen seerumin natriumpitoisuus mitataan noin kahden viikon kuluttua ja sitten kuukausittain kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Nämä riskit koskevat erityisesti iäkkäitä. Jos natriumpitoisuutta pienentävien lääkkeiden käyttö aloitetaan okskarbatsepiinihoidon aikana, seerumin natriumpitoisuuksia on seurattava samalla tavalla. Jos okskarbatsepiinihoidon aikana esiintyy hyponatremiaan viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8), seerumin natriumin 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 nesteretentiota ilmenee tai sydämen tila pahenee, seerumin natriumpitoisuus on tarkistettava. Jos todetaan hyponatremiaa, nesterajoitus on tärkeä vastatoimi. Koska okskarbatsepiini voi hyvin harvoin aiheuttaa sydämen johtumisen heikkenemistä, on potilaita, joilla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (esim. AV-katkos, aarytmiat) seurattava huolellisesti.

### Kilpirauhasen vajaatoiminta

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

### Maksan toiminta

Hyvin harvoin on raportoitu esiintyneen hepatiittia, joka useimmissa tapauksissa on korjautunut. Jos epäillään maksaan kohdistuvaa haittatapahtumaa, maksan toiminta on tarkistettava ja Oxcarbazepin Orion -hoidon keskeyttäminen 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 esiintyneen harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja pansytopeniaa valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Valmisteen käytön lopettamista on harkittava, jos potilaalle kehittyy merkitsevän luuydinsuppression merkkejä.

## Itsetuhokäyttäytyminen

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

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

## Hormonaalinen ehkäisy

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

## Alkoholi

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

## Hoidon lopettaminen

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

## Pitoisuuksien seuranta plasmasta

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

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

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

### Entsyymien induktio

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

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

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

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

### Entsyymien inhibitio

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

### Epilepsialääkkeet ja entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet

Mahdollisia interaktioita okskarbatsepiinin ja muiden epilepsialääkkeiden 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 epilepsialääkkeiden yhteisvaikutuksista

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

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

Autoinduktioita ei okskarbatsepiinin yhteydessä ole havaittu.

## Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

Litiumin ja okskarbatsepiinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä neurotoksisuutta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskauden ehkäisy

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

### Raskaus

#### *Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät riskit yleisesti:*

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

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

#### *Okskarbatsepiiniin liittyvät vaarat:*

Käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta). On kuitenkin rajoitetusti tietoa okskarbatsepiinin yhteydestä synnynnäisiin epämuodostumiin. Epämuodostumien kokonaismäärä okskarbatsepiinihoidon aikana ei ole lisääntynyt verrattuna tavalliseen väestöön (2–3 %). Tähän tiedon määrään perustuen kohtalaista teratogeenista riskiä ei voida kuitenkaan sulkea kokonaan 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 valmisteiden käyttö on arvioitava huolellisesti. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä ja mahdollisuuksien mukaan tulisi suosia monoterapiaa ainakin raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana.
- Raskauden aikaista tehokasta epilepsialääkitystä okskarbatsepiinilla ei saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on vahingollista sekä äidille että sikiölle.

#### *Seuranta ja ehkäisy:*

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

Rajallisesta määrästä naisia saatu tieto osoittaa, että okskarbatsepiinin aktiivisen metaboliitin, 10-monohydroksijohdoksen (MHD:n), pitoisuus saattaa vähitellen laskea raskauden edetessä.

Kohtausten riittävän hallinnan säilyttämiseksi suositellaan okskarbatsepiinilääkitystä saavilla naisilla kliinisen vasteen huolellista seurantaa koko raskauden ajan. MHD-pitoisuusmuutosten määrittämistä plasmasta olisi harkittava. Jos annostusta on suurennettu raskauden aikana, olisi synnytyksen jälkeisten MHD-pitoisuuksien 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 okskarbatsepiinihoidon aikana on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyöty ja mahdollinen haittavaikutusten riski imeväiselle. Imetettävää lasta on seurattava haittavaikutusten, kuten uneliaisuuden ja huonon painonkehityksen osalta.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyvää humaani tietoa ei ole saatavilla.

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Okskarbatsepiinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Okskarbatsepiinin käytön yhteydessä on raportoitu haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, uneliaisuutta, ataksiaa, diplopiiaa, 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 merkitsevät haittavaikutusilmoitukset nimetyillä potilailla tehdyistä tutkimuksista ja kokemukset lääkkeen tultua markkinoille on otettu huomioon.

Haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain.

Jokaisen elinryhmän haittavaikutukset on ryhmitelty frekvenssin mukaan yleisimmät ensin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainitaan myös yleisyysluokka, joka perustuu seuraaviin määritelmiin (CIOMS III): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

<p><b>Veri ja imukudos</b> Melko harvinainen:</p> <p>Harvinainen:</p> <p>Hyvin harvinainen:</p>	<p>leukopenia</p> <p>luuydinsuppressio, aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia</p> <p>trombosytopenia</p>
<p><b>Immuunijärjestelmä</b></p> <p>Harvinainen:</p> <p>Hyvin harvinainen:</p>	<p>anafylaktiset reaktiot</p> <p>yliherkkyys<sup>#</sup></p>
<p><b>Umpieritys</b> Yleinen:</p> <p>Melko harvinainen:</p>	<p>painonnousu</p> <p>kilpirauhasen vajaatoiminta</p>
<p><b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> Yleinen:</p> <p>Harvinainen:</p>	<p>hyponatremia<sup>†</sup></p> <p>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</p>
<p><b>Psyykkiset häiriöt</b> Yleinen:</p>	<p>agitaatio (esim. hermostuneisuus), affektilabiilius, sekavuustilat, masennus, apatia</p>
<p><b>Hermosto</b> Hyvin yleinen:</p> <p>Yleinen:</p>	<p>uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus</p> <p>ataksia, vapina, silmävärve, keskittymiskyvyn häiriöt, amnesia, puheen häiriöt (mukaan lukien dysartria); yleisimmin okskarbatsepiinin annoksen noston yhteydessä</p>
<p><b>Silmät</b> Hyvin yleinen:</p> <p>Yleinen:</p>	<p>kahtena näkeminen</p> <p>näön hämärtyminen, näköhäiriöt</p>
<p><b>Kuulo ja tasapainoelin</b> Yleinen:</p>	<p>huimaus</p>
<p><b>Sydän</b> Hyvin harvinainen:</p>	<p>eteis-kammiokatkos, arytmia</p>
<p><b>Verisuonisto</b> Melko harvinainen:</p>	<p>korkea verenpaine</p>

<b>Ruoansulatuselimistö</b> Hyvin yleinen:  Yleinen:  Hyvin harvinainen:	oksentelu, pahoinvointi  ripuli, vatsakipu, ummetus  pankreatiitti ja/tai lipaasin ja/tai amylaasin lisääntyminen
<b>Maksa ja sappi</b> Hyvin harvinainen:	maksatulehdus
<b>Ihon ja ihonalainen kudosis</b> Yleinen:  Melko harvinainen:  Harvinainen:  Hyvin harvinainen:	ihottuma, hiustenlähtö, akne  nokkosihottuma  lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja yleisoireita (DRESS); akuutti yleistynyt eksentematoottinen pustuloosi (AGEP)  Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioedeema, erythema multiforme (ks. kohta 4.4).
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b> Harvinainen:    Hyvin harvinainen:	pitkään okskarbatsepiinia käyttäneille potilaille on raportoitu tulleen luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla okskarbatsepiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.  systeminen lupus erythematosus (SLE)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> Hyvin yleinen:  Yleinen:	väsymys  voimattomuus
<b>Tutkimukset</b> Melko harvinainen:  Harvinainen:	maksan entsyymiarvojen nousu, veren alkalisen fosfataasin nousu  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. maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, hepatiitti), lihakset ja nivelet (esim. nivelturvotus, lihaskipu, nivelkipu), hermosto (esim. hepaattinen enkefalopatia), munuaiset (esim. munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti, proteinuria), keuhkot

(esim. keuhkoödeema, astma, bronkusspasmit, interstitielli keuhkosairaus, hengenahdistus), angioedeema.

†Seerumin natriumpitoisuuksien pienenemistä alle tason 125 mmol/l on havaittu enimmillään 2,7 %:lla okskarbatsepiinihoitoa saaneista potilaista, esiintymistiheys yleinen (ks. kohta 4.4). Hyponatremia ei yleensä aiheuta oireita eikä vaadi hoidon muuttamista.

Okskarbatsepiini-valmisteen käytön aikana voi hyvin harvoin kehittyä hyponatremiaa, johon liittyy oireita ja löydöksiä kuten kouristuskohtaukset, enkefalopatia, tajunnantason aleneminen, sekavuus (ks. myös Hermosto, muut haittavaikutukset), näköhäiriöt (esim. näön sumentuminen), kilpirauhasen vajaatoiminta, oksentelu ja pahoinvointi. Seerumin natriumpitoisuuksien pienenemisiä kehittyi yleensä ensimmäisten kolmen okskarbatsepiini-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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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.

#### Yliannostuksen oireita

Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt: hyponatremia

Silmät: diploopia, mioosi, näön hämärtyminen

Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: uupumus

Tutkimukset: hengitystiheyden väheneminen, pidentynyt QTc-aika

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

Psyykkiset häiriöt: aggressio, agitaatio, sekavuustilat

Verisuonisto: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistus.

#### Yliannostuksen hoito

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, Karboksamidijohdokset, ATC-koodi: N03AF02

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

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

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

### 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:n pitoisuudet olivat samat yhdessä tapauksessa.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

### Annosvastaavuus

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

### Erytisryhmät

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Okskarbatsepiinin ja MHD:n farmakokinetiikkaa ja metaboliaa arvioitiin 900 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla maksan toiminta oli

heikentynyt. Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut okskarbatsepiiniin eikä MHD:n farmakokinetiikkaan. Okskarbatsepiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Raskaus*

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

#### *Iäkkäät*

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

#### *Sukupuoli*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

#### Immunotoksisuus

Immunostimulaatiotesteissä hiirellä todettiin, että MHD (ja vähäisemmässä määrin okskarbatsepiini) voi aiheuttaa viivästyntä 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 aberratioiden 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 jyrssiöillä 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:ta annoksilla, jotka olivat myös emolle toksisia (ks. kohta 4.6).

## Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksissa maksan (rotta ja hiiri), kivesten ja naaraiden genitaalialueen jyväsoluissa (rotta) kasvaimia kehittyi okskarbatsepiinia saaneilla eläimillä. Maksakasvainten esiintyminen johtui todennäköisesti maksan mikrosomientsyymien induktiosta, mikä vaikutus, vaikka sitä ei voida sulkea pois, on heikko tai puuttuu okskarbatsepiinilla hoidetuilta potilailta.

Kiveskasvaimet ovat saattaneet johtua luteinisoivan hormonin suurentuneiden pitoisuuksien vaikutuksesta. Koska luteinisoivan hormonin pitoisuudet eivät suurene ihmisellä, näillä kasvaimilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Rotilla MHD:lla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin annosriippuva jyväsollukasvainten esiintyvyyden lisääntyminen naaraiden sukuelimissä (kohdunkaula ja emätin). Vaikutukset ilmenivät annostasolla, joka on verrattavissa ennakoituun kliiniseen altistukseen. Näiden kasvaimien syntyyn vaikuttavat mekanismit eivät ole täysin selvillä, mutta ne saattavat liittyä rotille spesifiseen estradiolipitoisuuden nousuun. Näiden kasvainten kliininen merkitys on epäselvä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin:**

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

#### **Kalvopäällyste:**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus: PVC/PE/PVDC ja alumiinifoliotausta.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. tammikuuta 2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. huhtikuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.3.2024

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxcarbazepin Orion 150 mg filmdragerade tabletter  
Oxcarbazepin Orion 300 mg filmdragerade tabletter  
Oxcarbazepin Orion 600 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Oxcarbazepin Orion 150 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg oxkarbazepin.  
Varje Oxcarbazepin Orion 300 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg oxkarbazepin.  
Varje Oxcarbazepin Orion 600 mg filmdragerad tablett innehåller 600 mg oxkarbazepin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

150 mg: Ljusbruna, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter (tjocklek ca 4,4 mm, längd ca 11,1 mm och bredd ca 5,6 mm) med brytskåra på båda sidorna. På ena sidan av tablettens finns markeringen '150' på den ena sidan av brytskåran.

300 mg: Gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter (tjocklek ca 5,4 mm, längd ca 15,1 mm och bredd ca 6,6 mm) med brytskåra på båda sidorna. På ena sidan av tablettens finns markeringen '300' på den ena sidan av brytskåran.

600 mg: Rosa, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter (tjocklek ca 7,0 mm, längd ca 18,6 mm och bredd ca 8,1 mm) med brytskåra på båda sidorna. På ena sidan av tablettens finns markeringen '600' på den ena sidan av brytskåran.

Brytskåran är inte till för att dela tablettens i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Oxkarbazepin är avsett för behandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Oxkarbazepin är avsett för monoterapi eller som tilläggsbehandling hos vuxna och barn från 6 år ålder och äldre.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

I såväl monoterapi som tilläggsbehandling inleds behandlingen med oxkarbazepin med en kliniskt effektiv dos som uppdelas i två deldoser. Dosen kan höjas enligt patientens kliniska svar. När andra antiepileptika ersätts med oxkarbazepin, ska dosen av andra samtidiga antiepileptika minskas gradvis då behandlingen med oxkarbazepin inleds. Vid tilläggsbehandling, då patientens totala tillförsel av antiepileptika ökar, kan dosen av andra samtidiga antiepileptika behöva minskas och/eller oxkarbazepindosen ökas i långsammare takt (se avsnitt 4.5).

### **Uppföljning av läkemedelsbehandlingens effekt**

Effekten av oxkarbazepin baserar sig främst på funktionen av dess aktiva metabolit, d.v.s. 10-monohydroxiderivat (10-monohydroxy derivat, MHD) av oxkarbazepin (se avsnitt 5). Rutinmässig övervakning av plasmakoncentrationen av oxkarbazepin eller MHD behövs inte. Övervakningen kan dock vara nyttig i situationer där det förväntas att clearance av MHD kan variera (se avsnitt 4.4). I dessa situationer kan oxkarbazepindosen justeras (baserat på plasmakoncentrationer uppmätta 2–4 timmar efter dosering) så att de maximala MHD-plasmakoncentrationerna bibehålls på nivå  $< 35$  mg/l.

### Vuxna

#### *Monoterapi*

#### **Rekommenderad startdos**

Behandlingen med oxkarbazepin inleds med dosen 600 mg/dygn (8–10 mg/kg/dygn) uppdelad på två deldoser.

#### **Underhållsdos**

Dosen kan höjas enligt det kliniska behovet med högst 600 mg/dygn från startdosen med ca en veckas mellanrum, tills det önskade kliniska svaret uppnås. En terapeutisk effekt fås med doser som varierar mellan 600–2 400 mg/dygn.

I kontrollerade monoterapistudier på patienter som inte fick andra antiepileptika, visade sig dosen 1 200 mg/dygn vara effektiv. Dosen 2 400 mg/dygn har visats vara effektiv för patienter som reagerar sämre på behandlingen och vars andra antiepileptika har bytts ut till monoterapi med oxkarbazepin.

#### **Rekommenderad maximaldos**

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

#### *Tilläggsbehandling*

#### **Rekommenderad startdos**

Behandlingen med oxkarbazepin inleds med dosen 600 mg/dygn (8–10 mg/kg/dygn) uppdelad på två deldoser.

#### **Underhållsdos**

Dosen kan höjas enligt det kliniska behovet med högst 600 mg/dygn från startdosen med ca en veckas mellanrum, tills det önskade kliniska svaret uppnås. En terapeutisk effekt fås med doser som varierar mellan 600–2 400 mg/dygn.

#### **Rekommenderad maximaldos**

I en kontrollerad tilläggsbehandlingsstudie har dygnsdoser på 600–2 400 mg visat sig vara effektiva, trots att största delen av patienterna inte tolererade dosen 2 400 mg/dygn i huvudsak på grund av CNS-relaterade biverkningar, om inte dosen av andra samtidigt använda antiepileptika minskades.

Dygnsdoser på över 2 400 mg har inte studerats systematiskt i kliniska studier.

#### Äldre patienter ( $\geq 65$ -åringar)

Inga särskilda dosrekommendationer krävs vid behandling av äldre patienter, eftersom terapeutiska doser justeras individuellt för varje patient. Dosjustering rekommenderas dock för äldre patienter med njursvikt (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) (se information nedan om dosering vid njursvikt). Serumets natriumkoncentrationer ska övervakas noggrant hos patienter med risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4).

#### Patienter med leversvikt

Ingen dosjustering krävs vid lindrig och måttlig leversvikt. Oxkarbazepin har inte studerats hos patienter med svår leversvikt, och därför ska försiktighet iakttas vid administrering av oxkarbazepin till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

### Patienter med njursvikt

Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance under 30 ml/min) inleds oxkarbazepinbehandlingen med hälften av den normala startdosen (300 mg/dygn), och dosen ökas med minst en veckas mellanrum, tills det önskade kliniska svaret har uppnåtts (se avsnitt 5.2).

Gradvis dosökning hos patienter med njursvikt kan kräva noggrannare uppföljning.

### Pediatrik population

#### **Rekommenderad startdos**

I såväl monoterapi som tilläggsbehandling inleds behandlingen med oxkarbazepin med dosen 8–10 mg/kg/dygn uppdelad på två deldoser.

#### **Underhållsdos**

I tilläggsbehandlingstudier har underhållsdoser på 30–46 mg/kg/dygn, som uppnåddes inom två veckor, visat sig vara effektiva och väl tolererade hos barnpatienter. En terapeutisk effekt observerades med underhållsdoser på i medeltal 30 mg/kg/dygn.

#### **Rekommenderad maximaldos**

Dosen kan höjas enligt det kliniska behovet med högst 10 mg/kg/dygn från startdosen med ca en veckas mellanrum, högst till dosen 46 mg/kg/dygn, tills det önskade kliniska svaret uppnåtts (se avsnitt 5.2).

Oxkarbazepin rekommenderas till 6-åriga barn och äldre. Säkerheten och effekten av preparatet har studerats i kontrollerade kliniska studier med ca 230 barn som var under 6 år gamla (minst 1 månad gamla). Oxkarbazepin rekommenderas inte för barn under 6 år eftersom säkerheten och effekten inte påvisats tillräckligt bra i denna åldersgrupp.

Alla ovannämnda dosrekommendationer (vuxna, äldre och barn) baseras på doser som använts i kliniska studier hos alla åldersgrupper. Mindre startdoser kan dock övervägas vid behov.

### Administreringsätt

Oral administrering.

Tabletterna har en brytskåra och kan halveras för att underlätta nedsväljning. Tabletten får dock inte delas i lika stora doser. För barn som inte kan svälja tabletter eller om rätt dos inte kan ges som tabletter, finns en oral lösning av oxkarbazepin tillgänglig.

Oxkarbazepin Orion kan tas i samband med måltid eller på tom mage.

## **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, klåda, urtikaria, angioödem och anafylaxi har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Fall av anafylaxi och angioödem i struphuvudet, stämband, läpparna och ögonlocken, har rapporterats hos patienter efter den första oxkarbazepindosen eller nästkommande doser. Om patienten utvecklar dessa reaktioner efter oxkarbazepindosen, ska medicineringen avslutas och en alternativ behandling inledas.

Patienter som uppvisat överkänslighetsreaktioner mot karbamazepin ska informeras om att ca 25–30 % av dessa patienter kan få en överkänslighetsreaktion (t.ex. en svår hudreaktion) vid användningen av oxkarbazepin (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner (inklusive överkänslighetsreaktioner i flera olika organ) kan även inträffa hos patienter som inte har varit överkänsliga mot karbamazepin. Dessa reaktioner kan uppträda i huden, levern, blodet, lymfatisk vävnad eller i andra organ, antingen enskilt eller i samband med en systemisk reaktion (se avsnitt 4.8). Om tecken och symptom på överkänslighetsreaktioner uppträder, ska behandlingen med Oxcarbazepin Orion vanligtvis avbrytas omedelbart.

### Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, även Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och erythema multiforme har rapporterats i mycket sällsynta fall 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 uppträdde både hos barn och hos vuxna. Mediantiden för reaktionens början var 19 dagar. Vissa fall där allvarliga hudreaktioner upprepades rapporterades när oxkarbazepin hade börjats på nytt. Patienter som får hudreaktioner av oxkarbazepin ska undersökas snabbt och behandlingen med Oxcarbazepin Orion ska avslutas omedelbart, såvida utslaget inte tydligt är läkemedelsrelaterat. Om läkemedlet avslutas, ska ersättning av oxkarbazepin med något annat antiepileptikum för att hindra anfall övervägas. Oxkarbazepin får inte inledas på nytt hos patienter som avslutat behandlingen på grund av överkänslighetsreaktioner mot läkemedelsbehandlingen (se avsnitt 4.3).

### HLA-B\*1502-allelen i hankinesisk, thailändsk och andra asiatiska populationer

HLA-B\*1502-allelen har visats ha ett starkt samband med risken för att utveckla den allvarliga hudreaktionen Stevens–Johnsons syndrom (SJS) / toxisk epidermal nekrolys (TEN) under behandling med karbamazepin hos patienter med hankinesiskt och thailändskt ursprung. Den kemiska strukturen av oxkarbazepin är likartad med karbamazepin. Det är möjligt att bärare av HLA-B\*1502-allelen har en risk för SJS/TEN även under behandling med oxkarbazepin. Det finns en del data som tyder på att detta kan uppträda i samband med oxkarbazepinbehandling. Ca 10 % av den hankinesiska och thailändska populationen är bärare av HLA-B\*1502-allelen. Dessa patienter ska testas för HLA-B\*1502-allelen före behandlingen med karbamazepin eller med en kemiskt liknande aktiv substans inleds, om möjligt. Om patienter med ovannämnt ursprung visar positivt testresultat, kan användning av oxkarbazepin övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

Eftersom HLA-B\*1502-allelen är vanlig i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filippinerna och Malesien), kan testning av patienter som tillhör riskpopulationer övervägas.

HLA-B\*1502-allelen är sällsynt i t.ex. populationer av europeisk härkomst, afrikaner, latinamerikaner, japaner och koreaner (< 1 %).

De ovannämnda allelfrekvenserna syftar på den procentuella andelen personer i populationen som bär på denna allel i sina kromosomer. Människan har två kopior av varje kromosom, men endast en HLA-B\*1502-allel kan räcka för att öka risken för SJS, och därför är den procentuella andelen patienter som kan ha en ökad risk nästan två gånger så stor som allelfrekvensen.

### HLA-A\*3101-allelen hos populationer med europeiskt och japanskt ursprung

Det finns en del data som tyder på att HLA-A\*3101-allelen är associerad med en ökad risk för hudbiverkningar orsakade av karbamazepinbehandling, såsom SJS, TEN, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), eller mindre allvarlig akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) samt makulopapulöst utslag hos patienter med europeiskt och japanskt ursprung.

Frekvensen av HLA-A\*3101-allelen varierar betydande mellan olika etniska populationer. Prevalensen i europeiska populationer är 2–5 % och ca 10 % i den japanska populationen.

HLA-A\*3101-allelen kan öka risken för hudreaktioner orsakade av karbamazepin (vanligtvis mindre allvarliga) från 5,0 % i den genomsnittliga populationen till 26,0 % bland individer med europeisk härkomst, medan avsaknad av HLA-A\*3101-allelen minskar risken från 5,0 % till 3,8 %.

#### HLA-A\*3101-allelen – övriga populationer

Frekvensen av denna allel har uppskattats uppträda hos under 5 % av australiensiska, asiatiska, afrikanska och nordamerikanska populationer (förutom några undantag då andelen är 5–12 %). Frekvenser över 15 % har uppskattats hos vissa etniska grupper i Sydamerika (Argentina och Brasilien), Nordamerika (USA: Navajo och Sioux, Mexiko: Sonora Seri) och södra Indien (Tamil Nadu) och mellan 10–15 % i andra inhemska etniska grupper i samma regioner.

De ovannämnda allelfrekvenserna syftar på den procentuella andelen personer i populationen som bär på denna allel i sina kromosomer. Människan har två kopior av varje kromosom, men endast en HLA-A\*3101-allel kan räcka för att öka risken för SJS, och därför är den procentuella andelen patienter som kan ha en ökad risk nästan två gånger så stor som allelfrekvensen.

Det finns inte tillräckliga data som stöder en rekommendation för screening av HLA-A\*3101-allelen innan behandling med karbamazepin eller kemiskt liknande substanser inleds.

Om det är känt att patienter av europeiskt eller japanskt ursprung är bärare av HLA-A\*3101-allelen, kan behandling med karbamazepin eller kemiskt liknande substanser övervägas, om nyttan bedöms överväga riskerna.

#### Begränsningar med genetisk screening

Resultat från genetiska screeningar kan aldrig ersätta adekvat, vaksam övervakning och behandling av patienten. Många patienter med asiatiskt ursprung med HLA-B\*1502-allelen kan behandlas med oxkarbazepin utan att utveckla SJS eller TEN. På motsvarande sätt kan HLA-B\*1502-allelnegativa patienter av vilken som helst etnicitet utveckla SJS eller TEN, trots avsaknad av denna allel. Samma gäller för HLA-A\*3101-allelen och risken för att utveckla SJS, TEN, DRESS, AGEP eller makulopapulöst utslag. Sambandet mellan dessa allvarliga hudreaktioner samt relaterad sjuklighet och andra eventuella faktorer (såsom antiepileptikados, patientmedverkan, andra samtidiga medicineringar och sjukdomar eller nivån av hudsymptomens övervakning) har inte utretts.

#### Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Om man vill utreda förekomsten av HLA-B\*1502-allelen, rekommenderas användning av högupplöst genotypningsmetod av HLA-B\*1502-allelen. Testet är positivt om en eller två HLA-B\*1502-alleler konstateras hos patienten, och negativt om ingen HLA-B\*1502-allel hittas. På motsvarande sätt rekommenderas användning av högupplöst genotypningsmetod om man vill testa förekomsten av HLA-A\*3101-allelen. Testet är positivt om en eller två HLA-A\*3101-alleler hittas hos patienten och negativt om inga HLA-A\*3101-alleler hittas.

#### Risk för förvärrande av krampanfall

Risk för förvärrande av krampanfall har rapporterats i samband med användning av oxkarbazepin. Risken för förvärrande av krampanfall har observerats särskilt hos barn, men den kan också förekomma hos vuxna. Om krampanfallen förvärras, ska behandlingen med Oxkarbazepin Orion avbrytas.

#### Hyponatremi

Natriumkoncentrationer i serum under 125 mmol/l, som vanligtvis inte orsakar symptom och inte kräver justering av behandlingen, har konstaterats hos upp till 2,7 % av patienter som behandlats med oxkarbazepin. Erfarenhet från kliniska studier visar att natriumkoncentrationen i serum normaliserades då oxkarbazepindosen minskades, oxkarbazepinbehandlingen avbröts eller då patienten fick

konservativ behandling (t.ex. begränsat vätskeintag). Om patienten sedan tidigare har låg natriumkoncentration i serum associerad med njurfel (t.ex. SIADH-liknande syndrom) eller om patienten behandlas med läkemedel som sänker natriumkoncentrationen i serum (t.ex. diuretika, desmopressin) eller med NSAID-läkemedel (t.ex. indometacin), ska natriumkoncentrationen i serum mätas innan behandlingen inleds. Efter detta mäts natriumkoncentrationen i serum efter ca två veckor och efter detta en gång per månad under de tre första behandlingsmånaderna eller enligt kliniskt behov. Dessa risker gäller särskilt äldre patienter. Om användningen av läkemedel som sänker natriumkoncentrationen påbörjas under oxkarbazepinbehandlingen, ska natriumkoncentrationerna i serum övervakas på samma sätt. Om kliniska symptom som tyder på hyponatremi (se avsnitt 4.8) förekommer under oxkarbazepinbehandlingen, ska bestämning av serumets natrium vanligtvis övervägas. Hos andra patienter kan natriumkoncentrationen i serum bestämmas i samband med andra laboratorieundersökningar.

Vikten hos alla patienter med primär eller sekundär hjärtsvikt ska övervakas för att upptäcka eventuell vätskeretention. Om vätskeretention upptäcks eller hjärtats tillstånd försämras, ska natriumkoncentrationen i serum kontrolleras. Om hyponatremi konstateras är det viktigt att begränsa vätskeintaget. Eftersom oxkarbazepin i mycket sällsynta fall kan orsaka försvagad retledning i hjärtat, ska patienter med tidigare retledningsstörningar (t.ex. AV-block, arytmier) övervakas noggrant.

### Hypotyreos

Hypotyreos är en biverkning av oxkarbazepin (med frekvens ”mindre vanliga”, se avsnitt 4.8). Med tanke på hur viktiga sköldkörtelhormoner är för barns utveckling efter födseln, rekommenderas monitorering av sköldkörtelfunktionen hos pediatrika patienter som behandlas med Oxcarbazepin Orion.

### Leverfunktion

Hepatit har rapporterats i mycket sällsynta fall, och det korrigerades i de flesta fallen. Om leverbiverkningar misstänks ska leverfunktionen kontrolleras och avbrytning av Oxcarbazepin Orion-behandlingen övervägas. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska försiktighet iaktas särskilt avseende startdosen och titreringskedet av dosen. Övervakning av plasmakoncentrationen av MHD-metaboliten av oxkarbazepin kan övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Hematologiska effekter

Hos patienter som behandlats med oxkarbazepin har det i sällsynta fall rapporterats agranulocytos, aplastisk anemi och pancytopeni efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). Avbrytning av användning av läkemedlet ska övervägas om tecken på signifikant benmärgssuppression utvecklas hos patienten.

### Självdestruktivt beteende

Självdestruktiva tankar och självdestruktivt beteende har rapporterats hos patienter som använder antiepileptika oberoende av indikationen. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med antiepileptika har visat en något ökad risk för självdestruktiva tankar och beteende. Mekanismen för den ökade risken är okänd, och en eventuell ökad risk p.g.a. oxkarbazepin kan inte uteslutas.

Patienterna ska uppföljas för självdestruktiva tankar och självdestruktivt beteende, och behovet av lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och deras anhöriga) ska instrueras att kontakta en läkare om självdestruktiva tankar eller självdestruktivt beteende förekommer.

## Hormonella preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder ska varnas om att samtidig användning av oxkarbazepin med hormonella preventivmedel kan göra preventivmedel av denna typ ineffektiva (se avsnitt 4.5). I samband med behandling med Oxkarbazepin Orion rekommenderas någon kompletterande icke-hormonell preventivmetod.

## Alkohol

Försiktighet ska iakttas om alkohol används i samband med oxkarbazepinbehandlingen, på grund av en möjlig additiv sederande effekt.

## Utsättande av behandlingen

Såsom med andra antiepileptika, ska oxkarbazepin sättas ut gradvis för att minimera risken för eventuellt ökad anfallsfrekvens.

## Övervakning av plasmakoncentrationer

Trots att sambandet mellan dosen och plasmakoncentrationen av oxkarbazepin eller mellan plasmakoncentrationen och den kliniska effekten eller toleransen inte är så tydliga, kan övervakning av plasmakoncentrationen vara till nytta i situationer där dålig patientmedverkan misstänks eller när förändringar i MHD-clearance förväntas, t.ex. vid följande situationer:

- förändringar i njurfunktionen (se avsnitt 4.2 Njursvikt)
- graviditet (se avsnitt 4.6 och 5)
- samtidig användning av medicinering som inducerar leverenzym (se avsnitt 4.5)

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Enzyminduktion

Oxkarbazepin och dess farmakologiskt aktiva metabolit (monohydroxiderivat, MHD) är *in vitro* och *in vivo* svaga inducerare av cytokrom P450-enzymerna CYP3A4 och CYP3A5, som metaboliserar ett stort antal läkemedel, t.ex. immunsuppressorer (t.ex. ciklosporin, takrolimus), orala preventivmedel (se nedan) och vissa andra antiepileptika (t.ex. karbamazepin). Detta resulterar i lägre plasmakoncentrationer av dessa läkemedel (se nedanstående tabell med samlade resultat om interaktioner med andra antiepileptika).

Oxkarbazepin och MHD är svaga UDP-glukuronyltransferasinducerare *in vitro* (effekterna på specifika enzymer i denna grupp är okända). Oxkarbazepin och MHD kan därför ha en svag inducerande effekt *in vivo* på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. När medicinering med oxkarbazepin inleds eller då dosen justeras, tar det 2–3 veckor att uppnå induktionsnivån.

Om behandlingen med oxkarbazepin avslutas, kan en dosreduktion av samtidigt använda läkemedel vara nödvändig och ska avgöras på basen av klinisk övervakning och/eller övervakning av plasmakoncentrationen. Induktionen avtar sannolikt gradvis under 2–3 veckor efter utsättning av läkemedlet.

*Hormonella preventivmedel:* Oxkarbazepin har visats påverka de båda komponenterna i orala preventivmedel, etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG). Medianvärdet för AUC för etinylestradiol minskade med 48–52 % och för levonorgestrel med 32–52 %. Därför kan samtidig användning av oxkarbazepin och hormonella preventivmedel göra dem ineffektiva (se avsnitt 4.4). En annan pålitlig preventivmetod ska användas.

### Enzymhämmning

Oxkarbazepin och MHD hämmar CYP2C19. Interaktioner kan därför uppkomma då höga oxkarbazepindoser ges tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. fenytoin). Plasmakoncentrationer av fenytoin ökade med till och med 40 % då oxkarbazepin gavs i doser över 1 200 mg/dag (se nedanstående tabell med samlade resultat om interaktioner med andra antiepileptika). I sådana fall kan en dosreducering av samtidigt administrerat fenytoin behövas (se avsnitt 4.2).

#### Antiepileptika och enzyminducerande läkemedel

Eventuella interaktioner mellan oxkarbazepin och andra antiepileptika utvärderades i kliniska studier. Effekten av dessa interaktioner på den genomsnittliga tid-koncentrationsgrafens area (AUC) och  $C_{\min}$ -värdet sammanfattas i nedanstående tabell.

#### Sammanfattning över interaktioner mellan oxkarbazepin och andra antiepileptika

Samtidigt använt antiepileptikum	Oxkarbazepinets effekt på koncentrationen av det andra antiepileptikumet	Effekten av det andra antiepileptiska läkemedlet på MHD-koncentrationen
Karbamazepin	0–22 % minskning (karbamazepinepoxid-koncentrationen stiger 30 %)	40 % minskning
Klobazam	Ej undersökt	Ingen effekt
Felbamat	Ej undersökt	Ingen effekt
Lamotrigin	Ingen effekt	Ingen effekt
Fenobarbiton	14–15 % ökning	30–31 % minskning
Fenytoin	0–40 % ökning	29–35 % minskning
Valproinsyra	Ingen effekt	0–18 % minskning

Potenta inducerare av cytokrom P450-enzymerna och/eller UGT-enzymerna (rifampicin, karbamazepin, fenytoin och fenobarbiton) har visats minska MHD-koncentrationen i plasma/serum hos vuxna (29–49 %); hos barn i åldern 4–12 ökade clearance av MHD med ca 35 % vid administrering av ett av dessa tre enzyminducerande antiepileptika jämfört med monoterapi. Samtidig behandling med oxkarbazepin och lamotrigin har associerats med en ökad risk för biverkningar (illamående, sömnhet, yrsel och huvudvärk). När ett eller flera antiepileptika administreras samtidigt med oxkarbazepin, kan en noggrann dosbestämning och/eller övervakning av plasmakoncentrationen övervägas från fall till fall, särskilt vid behandling av barnpatienter som samtidigt behandlas med lamotrigin.

Ingen autoinduktion har observerats i samband med oxkarbazepin.

#### Interaktioner med andra läkemedel

Cimetidin, erytromycin, viloxazin, warfarin och dextropropoxifen hade ingen effekt på farmakokinetiken av MHD.

En interaktion mellan oxkarbazepin och MAO-hämmare är teoretiskt möjlig, vilket baserar sig på den strukturella likheten mellan oxkarbazepin och tricykliska antidepressiva läkemedel.

Patienter som behandlats med tricykliska antidepressiva läkemedel var med i kliniska undersökningar, men inga kliniskt signifikanta interaktioner observerades.

Samtidig användning av litium och oxkarbazepin kan öka neurotoxiciteten.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Kvinnor som kan bli gravida och preventivmedel

Behandling med oxkarbazepin kan resultera i att effekten av preventivtabletter som innehåller etinylestradiol (EE) och levonorgestel (LNG) sviktar (se avsnitt 4.4 och 4.5). Kvinnor i fertil ålder ska instrueras att använda speciellt effektiva preventivmetoder (helst icke-hormonella preventivmetoder, såsom spiral) under behandlingen med oxkarbazepin.

### Graviditet

#### *Allmänt om risker relaterade till epilepsi och antiepileptika:*

Hos den behandlade populationen har en ökning av missbildningar observerats vid polyterapi, särskilt vid polyterapi inkluderande valporat.

Dessutom får en effektiv epilepsibehandling inte avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomen är skadligt både för modern och fostret.

#### *Risker relaterade till oxkarbazepin:*

Det finns en måttlig mängd data från gravida kvinnor (300–1 000 graviditeter). Data för oxkarbazepin associerat med kongenitala missbildningar är dock begränsade. Den totala andelen missbildningar är inte högre med oxkarbazepin 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 graviditet, ska användningen av detta preparat utvärderas noggrant. Den lägsta effektiva dosen ska användas och monoterapi ska eftersträvas så långt det är möjligt, åtminstone under de tre första månaderna av graviditeten.
- Effektiv antiepileptisk behandling med oxkarbazepin under graviditet ska inte avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomen är skadligt för både modern och fostret.

#### *Övervakning och prevention:*

Vissa antiepileptika kan förvärra folsyrabrist, vilket kan vara en bidragande orsak till medfödda fostermisbildningar. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditet. Eftersom effekten av denna tilläggsmedicinering inte har bevisats, kan fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som använt folsyra som tilläggsmedicinering.

Data från ett begränsat antal kvinnor visar att koncentrationen av oxkarbazepins aktiva metabolit, 10-monohydroxiderivat (MHD), kan minska gradvis under graviditeten. För att hålla anfallen under tillräcklig kontroll rekommenderas noggrann övervakning av det kliniska svaret under hela graviditeten hos kvinnor som får oxkarbazepinmedicinering. Bestämning av förändringar i MHD-koncentrationen i plasma bör övervägas. Om dosen har höjts under graviditeten bör uppföljning av MHD-koncentrationer efter förlossningen också övervägas.

#### *Nyfödda:*

Blödningsstörningar hos nyfödda har rapporterats i samband med leverinducerande antiepileptika. Som en försiktighetsåtgärd ska K<sub>1</sub>-vitamin ges i förebyggande syfte under de sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet för att undvika blödningsstörningar.

### Amning

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit (MHD) passerar över i bröstmjolk 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 oxkarbazepin används. Vid amning ska barnet övervakas för biverkningar som dåsighet och försämrad viktökning.

### Fertilitet

Det finns inga humandata avseende fertilitet.

Hos råttor har ingen effekt på fertiliteten konstaterats för oxkarbazepin. Effekter på reproduktionsparametrar observerades hos honråttor med en MHD-dos som är jämförbar med motsvarande humana doser (se avsnitt 5.3).

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

Oxkarbazepin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I samband med användning av oxkarbazepin har biverkningar såsom svindel, sömnhet, ataxi, diplopi, dimsyn, synstörningar, hyponatremi och minskad medvetandegrad (för fullständig lista över biverkningar, se avsnitt 4.8) rapporterats, särskilt vid behandlingsstart och i samband med dosjustering (oftare vid doshöjning). Patienter ska därför iaktta försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som observeras hos över 10 % av patienterna, är sömnhet, huvudvärk, yrsel, diplopi, illamående, kräkningar och trötthet.

Säkerhetsprofilen baserar sig på biverkningar från kliniska studier som anses bero på oxkarbazepin. Dessutom har kliniskt signifikanta biverkningsrapporter från studier utförda med utsedda patienter och erfarenhet efter marknadsintroduktion tagits i beaktande.

Biverkningarna (tabell 1) presenteras enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Biverkningarna inom varje organsystem har grupperats efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna är presenterade inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom nämns frekvensklassen vid varje biverkning som baserar sig på följande definitioner (CIOMS III): mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

Tabell 1. Biverkningar

<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mindre vanliga:	leukopeni
Sällsynta:	benmärgssuppression, aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni
Mycket sällsynta:	trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b> Sällsynta:	anafylaktiska reaktioner
Mycket sällsynta:	överkänslighet <sup>#</sup>
<b>Endokrina systemet</b> Vanliga:	viktökning

Mindre vanliga:	hypotyreos
<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga:	hyponatremi†
Sällsynta:	SIADH-liknande syndrom med tecken och symptom såsom letargi, illamående, svindel, minskad osmolalitet i serum (blod), kräkningar, huvudvärk, förvirring eller andra neurologiska symptom och tecken
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga:	agitation (t.ex. nervositet), affektlabilitet, förvirringstillstånd, depression, apati
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga:	sömnighet, huvudvärk, svindel
Vanliga:	ataxi, tremor, nystagmus, koncentrationsstörningar, amnesi, talsvårigheter (inklusive dysartri); vanligast i samband med dosökning av oxkarbazepin
<b>Ögon</b> Mycket vanliga:	dubbelseende
Vanliga:	dimsyn, synrubbningar
<b>Öron och balansorgan</b> Vanliga:	yrsel
<b>Hjärtat</b> Mycket sällsynta:	AV-block, arytm
<b>Blodkärl</b> Mindre vanliga:	hypertension
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga:	kräkningar, illamående
Vanliga:	diarré, buksmärta, förstoppning
Mycket sällsynta:	pankreatit och/eller förhöjt lipas och/eller amylas
<b>Lever och gallvägar</b> Mycket sällsynta:	hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga:	utslag, håravfall, akne
Mindre vanliga:	urtikaria
Sällsynta:	läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS); akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Mycket sällsynta:	Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), angioödem, erythema

	multiforme (se avsnitt 4.4).
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>  Sällsynta:  Mycket sällsynta:	 minskad benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer har rapporterats hos patienter som använt oxkarbazepin länge. Mekanismen genom vilken oxkarbazepin påverkar benmetabolismen är okänd.  systemisk lupus erythematosus
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga:	 trötthet  kraftlöshet
<b>Undersökningar</b> Mindre vanliga:  Sällsynta:	 förhöjda leverenzymvärden, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet  minskat T4-värde (oklar klinisk signifikans)
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b> Mindre vanliga:	 fallolyckor

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

# Överkänslighet (inklusive överkänslighetsreaktioner i flera olika organ) som är förknippat med t.ex. utslag eller feber. Överkänslighetsreaktioner kan också uppträda i andra organ eller system, t.ex. i blodet och lymfatisk vävnad (t.ex. eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, lymfadenopati, splenomegali), levern (t.ex. avvikande leverfunktionstest, hepatit), muskler och leder (t.ex. ledsvullnad, muskelsmärta, ledsmärta), nervsystemet (t.ex. hepatoencefalopati), njurarna (t.ex. njursvikt, interstitiell nefrit, proteinuri), lungorna (t.ex. lungödem, astma, bronkospasm, interstitiell lungsjukdom, andnöd), angioödem.

† En minskning av natriumkoncentrationerna i serum under nivån 125 mmol/l har observerats hos upp till 2,7 % av patienter som behandlats med oxkarbazepin med frekvensen vanliga (se avsnitt 4.4). Hyponatremi orsakar vanligtvis inte symptom och kräver inte en justering av behandlingen.

Vid användning av oxkarbazepin kan hyponatremi utvecklas i mycket sällsynta fall, associerad med symptom och fynd såsom krampanfall, encefalopati, minskad medvetandegrad, förvirring (se även Centrala och perifera nervsystemet för ytterligare biverkningar), synstörningar (t.ex. dimsyn), hypotyreos, kräkningar och illamående. Minskning av natriumkoncentrationerna i serum utvecklades vanligtvis under de tre första månaderna av oxkarbazepinbehandlingen, 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

Preparatets säkerhetsprofil var i allmänhet liknande som den som konstaterats 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 överdoseringsfall har rapporterats. Den högsta dosen var ca 48 000 mg.

### Symptom på överdosering

Störningar i elektrolyt- och vätskebalansen: hyponatremi

Ögon: diplopi, mios, dimsyn

Magtarmkanalen: illamående, kräkningar, hyperkinesi

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället: utmattning

Undersökningar: minskad andningsfrekvens, förlängd QTc-tid

Centrala och perifera nervsystemet: trötthet och sömnhet, svindel, ataxi och nystagmus, tremor, koordinationsstörningar (avvikande koordination), kramper, huvudvärk, koma, medvetandeförlust, dyskinesi

Psykiska störningar: aggression, agitation, förvirringstillstånd

Blodkärl: hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: andnöd.

### Behandling av överdosering

En specifik antidot saknas. Symptomatisk och understödande behandling ges enligt behov.

Avlägsnande av läkemedlet genom magsköljning och/eller inaktivering med hjälp av medicinskt kol ska övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, Karboxamidderivat, 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.

En prospektiv, öppen, icke-jämförande, observativ multicenterstudie efter marknadsintroduktion utfördes i Indien under 24 veckor. Den totala studiepopulationen omfattade 816 patienter, varav 256 pediatrika patienter (1 mån–19 år) fick oxkarbazepin som monoterapi för behandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall (antingen sekundära eller primära). Startdosen av oxkarbazepin var 8–10 mg/kg/dygn uppdelat i två deldoser hos alla patienter > 6 år. Studiepopulationen omfattade 27 försökspersoner i åldern 1 mån–6 år. Hos dessa försökspersoner var startdosen 4,62–27,27 mg/kg/dygn och underhållsdosen 4,29–30,00 mg/kg/dygn. Det primära effektmåttet var minskning i anfällsfrekvensen från utgångsvärdet vid vecka 24. Hos försökspersoner i åldern 1 mån–6 år (n = 27) minskade antalet anfall från 1 [intervall 1–12] till 0 [0–2]. I åldersgruppen med 7–12-åringar (n = 77) minskade antalet från 1 [1–22] till 0 [0–1] och i åldersgruppen med 13–19-åringar (n = 152) minskade antalet från 1 [1–32] till 0 [0–3]. Inga särskilda säkerhetsrisker observerades hos pediatrika patienter. Data om behandlingens nytta och risker hos barn under 6 år som erhöles från studien är inte tillräckliga för att dra slutsatser (se avsnitt 4.2).

Baserat på data från de randomiserade, kontrollerade studierna rekommenderas inte användning av oxkarbazepin för barn under 6 år, eftersom effekten och säkerheten inte påvisats adekvat (se avsnitt 4.2).

### Pediatrik population

Två randomiserade, bedömarblindade, doskontrollerade effektstudier (studie 2 339 och 2 340) har utförts med pediatrika patienter i åldrarna 1 månad till < 17 år (n = 31 patienter i åldern 6–< 17 år; n = 189 patienter i åldersgruppen < 6 år). Dessutom har ett antal öppna studier med barn utförts. Säkerhetsprofilen av oxkarbazepin hos yngre barn (< 6 år) var i allmänhet likartad med den hos äldre barn (≥ 6-åringar). I vissa studier upptäcktes dock en ≥ 5-faldig skillnad mellan yngre barn (< 4 år) och äldre barn (≥ 4 år) i andelen patienter med kramper (7,9 % hos yngre barn och 1,0 % hos äldre barn) och i andelen patienter som upplevt status epilepticus-händelser (5 % respektive 1 %).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

När friska frivilliga män tog oxkarbazepin i engångsdoser på 600 mg på tom mage, var det genomsnittliga  $C_{max}$  av MHD 34 mikromol/l, vilket motsvarade median  $t_{max}$  på 4,5 timmar.

I en massabalansstudie på människa var endast 2 % av den totala radioaktiviteten i plasma från oförändrat oxkarbazepin, ca 70 % var från MHD och resten av senare mindre metaboliter som elimineras snabbt.

Eftersom föda inte påverkar absorptionshastigheten eller -graden av oxkarbazepin, kan oxkarbazepin tas med eller utan mat.

### Distribution

Den skenbara distributionsvolymen för MHD är 49 liter.

Ca 40 % av MHD binds till serumproteiner, främst albumin. Bindningen var oberoende av serumkoncentrationen inom det terapeutiska området. Oxkarbazepin och MHD binder inte till surt alfa-1 glykoprotein.

Oxkarbazepin och MHD passerar placentan. I ett fall var plasmakoncentrationen av MHD densamma hos den nyfödda och modern.

## Metabolism

Oxkarbazepin reduceras snabbt av cytosolenzymer i levern till MHD, som huvudsakligen ansvarar för den farmakologiska effekten av oxkarbazepin. MHD metaboliseras vidare genom konjugering med glukuronsyra. En liten del (4 % av dosen) oxideras till den farmakologiskt inaktiva metaboliten (10,11-dihydroxiderivat, DHD).

## Eliminering

Oxkarbazepin elimineras ur kroppen främst som metaboliter, som huvudsakligen utsöndras via njurarna. Mer än 95 % av dosen återfinns i urinen, mindre än 1 % som oförändrat oxkarbazepin. Med avföringen utsöndras mindre än 4 % av dosen. Ca 80 % av dosen utsöndras i urinen antingen som glukuronider av MHD (49 %) eller som oförändrat MHD (27 %), medan andelen av det inaktiva DHD är ca 3% och andelen konjugat av oxkarbazepin är 13 % av dosen.

Oxkarbazepin elimineras snabbt från plasma och dess skenbara halveringstid är 1,3–2,3 timmar. Däremot är den skenbara halveringstiden av MHD i plasma i genomsnitt  $9,3 \pm 1,8$  timmar.

## Dosproportionalitet

Steady-state koncentration av MHD i plasma uppnås inom 2–3 dagar när patienterna får oxkarbazepin två gånger per dag. Vid steady state är farmakokinetiken av MHD linjär och uppvisar dosproportionalitet med doserna 300–2 400 mg/dygn.

## Särskilda patientgrupper

### *Patienter med leversvikt*

Farmakokinetiken och metabolismen av oxkarbazepin och MHD utvärderades hos friska frivilliga personer och hos personer med försvagad leverfunktion efter en oral 900 mg engångsdos. Lindrig eller måttlig leversvikt påverkade inte farmakokinetiken av oxkarbazepin eller MHD. Oxkarbazepin har inte studerats hos patienter med svår leversvikt.

### *Patienter med njursvikt*

Det finns en linjär korrelation mellan njurclearance av MHD och kreatininclearance. När 300 mg oxkarbazepin ges som en engångsdos till patienter med njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min), förlängs halveringstiden av MHD med ca 60–90 % (från 10 timmar till 16–19 timmar) och AUC fördubblas jämfört med vuxna med normal njurfunktion.

### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken av oxkarbazepin utvärderades i kliniska studier på pediatrika patienter som fick oxkarbazepin med dosen 10–60 mg/kg/dag. Viktjusterad clearance av MHD minskar med ökande ålder och vikt och närmar sig vuxnas värde. Viktjusterad clearance hos 4–12-åriga barn är i genomsnitt ca 40 % högre än hos vuxna. Därför uppskattas exponering av MHD hos dessa barn vara två tredjedelar av vuxnas värde vid användning av motsvarande viktjusterade doser. När vikten ökar hos 13-åringar och äldre patienter, uppnår den viktjusterade clearancen av MHD troligen vuxnas värde.

### *Graviditet*

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

### *Äldre patienter*

Vid administrering av oxkarbazepin som en engångsdos (300 mg) eller upprepat (600 mg/dygn) till friska frivilliga äldre patienter (60–82 år), var de maximala plasmakoncentrationerna och AUC-värdena av MHD 30–60 % högre än hos yngre frivilliga (18–32-åringar). Jämförelse av kreatininclearance mellan unga och äldre försökspersoner visar att skillnaden berodde på en

åldersrelaterad minskning av kreatininclearance. Särskilda dosrekommendationer krävs inte, eftersom de terapeutiska doserna justeras individuellt.

#### *Kön*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data tyder inte på några särskilda risker hos människan på basen av vad farmakologiska mutagenicitets- och karcinogenicitetsstudier med oxkarbazepin och dess farmakologiskt aktiva metabolit (MHD) visar.

Tecken på njurtoxicitet observerades vid toxicitetsstudier med upprepad exponering hos råttor, men inte i studier med hundar eller möss.

#### Immuntoxicitet

Immunstimuleringsstudier på mus visade att MHD (och i mindre utsträckning oxkarbazepin) kan orsaka fördröjd överkänslighet.

#### Mutagenicitet

Oxkarbazepin ökade frekvensen av mutationer i ett Ames-test *in vitro* i frånvaro av metabolisk aktivering i en av fem studerade bakteriestammar. Oxkarbazepin och MHD ökade frekvensen av kromosomala aberrationer och/eller polyploidi i CHO-bestämning *in vitro* i frånvaro av metabolisk aktivering. Ames-testet för MHD var negativt och ingen mutagen eller klastogen aktivitet sågs med varken oxkarbazepin eller MHD i V79-celler i kinesisk hamster *in vitro*. Både oxkarbazepin och MHD saknade klastogena och aneugena effekter (bildande av mikrokärnor) i benmärgstest på råttor *in vivo*.

#### Reproduktionstoxicitet

Hos råttor påverkade oxkarbazepin inte fertiliteten hos något av könen vid orala doser upp till 150 mg/kg/dygn, där det inte finns någon säkerhetsmarginal.

Hos hondjur observerades störningar i brunstcykeln och minskning av gulkroppen, implanterade och levande embryon med en MHD-dos jämförbar med humandoser (se avsnitt 4.6).

Standardprov av reproduktionstoxicitet hos gnagare och kaniner visade ökad embryofetal dödlighet och/eller viss fördröjd tillväxt hos fostret och/eller den nyfödda med modertoxiska doser.

Fostermisbildningar hos råttor ökade i en av de åtta embryofetala toxicitetsstudierna där oxkarbazepin eller MHD användes med doser som också var modertoxiska (se avsnitt 4.6).

#### Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudier utvecklades tumörer i levern (råtta och mus), i testiklarna och i granulosaceller i honornas genitalier (råtta) hos djur som behandlats med oxkarbazepin. Förekomsten av levertumörer berodde troligtvis på induktion av leverns mikrosomenzymer, vars effekt, som inte kan uteslutas, är svag eller fattas hos patienter som behandlats med oxkarbazepin. Testikel tumörer kan ha berott på förhöjda koncentrationer av luteiniserande hormon. Eftersom koncentrationerna av luteiniserande hormon inte stiger hos människan, anses dessa tumörer inte vara kliniskt signifikanta. I karcinogenicitetsstudier på råttor med MHD observerades en dosberoende ökning av förekomsten av granulosacell tumörer i honornas genitalier (livmoderhals och vagina). Effekterna uppträdde vid en dosnivå som är jämförbar med den förväntade kliniska exponeringen. Mekanismen bakom utvecklandet av dessa tumörer är inte fullt utredd, men den kan vara relaterad till ökade estradiolkoncentrationer specifikt hos råtta. Den kliniska betydelsen av dessa tumörer är oklar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna:**

Kiseldioxid (för dental användning) (E551)  
Cellulosa, mikrokristallin (E460)  
Hypromellos (E464)  
Kros повідon (Ph. Eur. typ A) (E1202)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### **Filmdragering:**

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 8 000  
Järnoxid, gul (E172)  
Järnoxid, röd (E172)  
Järnoxid, svart (E172) (endast i 150 mg tablettarna)  
Talk (E553b)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning: PVC/PE/PVDC och baksida av aluminiumfolie.

Blisterförpackning med 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 och 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

150 mg: 31150  
300 mg: 31151

600 mg: 31152

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

Datum för det första godkännandet: 22 januari 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 16 april 2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.3.2024