

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxcarbazepin Mylan 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Oxcarbazepin Mylan 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Oxcarbazepin Mylan 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg, 300 mg tai 600 mg okskarbatsepiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 150 mg tabletti sisältää 1,23 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 300 mg tabletti sisältää 2,46 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 600 mg tabletti sisältää 4,92 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg tabletit: Ruskeankeltaisia, pitkänomaisia, kuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on merkintä "OX|150" toisella puolella ja "G|G" toisella puolella. Tabletissa oleva jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

300 mg tabletit: Ruskeankeltaisia, pitkänomaisia, kuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on merkintä "OX|300" toisella puolella ja "G|G" toisella puolella. Tabletissa oleva jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

600 mg tabletit: Ruskeankeltaisia, pitkänomaisia, kuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on merkintä "OX|600" toisella puolella ja "G|G" toisella puolella. Tabletissa oleva jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä 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 tulee pienentää 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-monohydroksijohdannaisen (10-monohydroxy derivative, MHD) toimintaan (ks. kohta 5).

Rutiininaista 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 okskarbatsepiiniannosta voidaan säätää (2–4 tuntia annoksen jälkeen plasmasta mitattujen pitoisuuksien perusteella) siten, että MHD-huippupitoisuudet plasmassa pysyvät tasolla < 35 mg/l.

Aikuiset

Monoterapia

Suosittelun aloitusannos

Okskarbatsepiinihoito tulee aloittaa annoksella 600 mg/vrk (8-10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osa-annokseksi.

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 - 2400 mg/vrk.

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

Suosittelun enimmäisannos

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

Liitännäishoito

Suosittelun aloitusannos

Okskarbatsepiinihoito tulee aloittaa annoksella 600 mg/vrk (8-10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osa-annokseksi.

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 - 2400 mg/vrk.

Suosittelun enimmäisannos

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

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Erityiset annossuosituksukset eivät ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita, sillä terapeuttiset annokset säädetään yksilöllisesti jokaiselle potilaalle. Annosten säätämistä suositellaan iäkkäille potilaille, joilla

on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta). Natriumpitoisuuksia on seurattava huolellisesti sellaisilla potilailla, joilla on hyponatremian riski, ks. kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) okskarbatsepiinihoito on aloitettava 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

Suosittelu aloitusannos

Monoterapiassa ja liitännäishoidossa okskarbatsepiinihoito tulee aloittaa 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 vaikutus saatiin ylläpitoannoksella, jonka mediaani oli noin 30 mg/kg/vrk.

Suosittelu enimmäisannos

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

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

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

Antotapa:

Suun kautta.

Okskarbatsepiini voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Tabletissa on jakouurre ja nielemisen helpottamiseksi tabletti voidaan puolittaa. Lapsille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja tai jos tarvittavaa annosta ei voida antaa tabletteina, saatavilla on muita okskarbatsepiinia sisältäviä lääkemuotoja.

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 kurkunkpähän, äänihuuliin, huuliin ja silmäluomiin, on ilmoitettu potilailla, jotka ottivat ensimmäisen okskarbatsepiiniannoksen tai sitä seuraavia annoksia. Jos potilaalla ilmenee näitä reaktioita Oxcarbazepin Mylan -annoksen jälkeen, lääkitys on lopetettava ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

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

Yliherkkyysreaktioita (myös useissa eri elimissä ilmeneviä yliherkkyysreaktioita) voi ilmetä myös potilaille, jotka eivät ole olleet yliherkkiä karbamatsepiinille. Tällaisia reaktioita voi esiintyä ihossa, maksassa, veressä, imukudoksessa tai muissa elimissä joko yksitellen tai yhdessä systeemisen reaktion yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos yliherkkyysreaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita esiintyy, okskarbatsepiinihoito tulee yleensä keskeyttää heti.

Ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, myös Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymää) ja eryteema multiformea on raportoitu hyvin harvoin okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Potilaat, joilla on vakavia ihoreaktioita, saattavat vaatia sairaalahoitoa, koska nämä tilat voivat olla henkeä uhkaavia ja hyvin harvoin kuolemaan johtavia. Okskarbatsepiiniin liittyviä tapauksia esiintyi sekä lapsilla että aikuisilla. Reaktion alkamisajan mediaani oli 19 päivää. Joitakin tapauksia vakavien ihoreaktioiden uudelleen esiintymisestä raportoitiin, kun okskarbatsepiini oli aloitettu uudelleen. Potilaat, joille tulee ihoreaktioita okskarbatsepiinista, tulee nopeasti tutkia ja okskarbatsepiini lopettaa heti, paitsi jos ihottuma ei selvästi liity lääkkeeseen. Jos lääke lopetetaan, tulee harkita okskarbatsepiinin korvaamista jollakin toisella antiepileptisellä lääkityksellä kohtausten estämiseksi. Okskarbatsepiiniä ei tule aloittaa uudelleen potilailla, jotka lopettivat lääkehoidon yliherkkyysreaktioiden 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 oireyhtymä (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 okskarbatsepiinihoidon aikana. N. 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista, mikäli mahdollista. Testaamista kemiallisesti samankaltaisen aktiivisen aineen osalta pitää harkita. Jos testitulokset em. alkuperää olevilla potilailla on positiivinen, okskarbatsepiinin käyttöä voi harkita, jos siitä saatavan hyödyn arvioidaan ylittävän riskit.

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

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

Edellä esitetyt alleelifrekvenssit viittaavat niiden henkilöiden prosentuaaliseen osuuteen populaatiossa, jotka kantavat kromosomistossaan tätä alleelia. Ihmisellä jokaista vastinkromosomia on kaksi kappaletta, mutta jo yksi HLA-B*1502-alleeli saattaa riittää suurentamaan SJS-riskiä, joten niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla voi olla suurentunut riski, on lähes kaksinkertainen alleelin esiintymistheyteen 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 haittavaikutuksena ihoreaktio, kuten SJS, TEN, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja yleisoireita (DRESS), tai vähemmän vakava akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) sekä makulopapulaarinen ihottuma eurooppalaista ja japanilaista alkuperää olevilla potilailla.

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

HLA-A*3101-alleeli saattaa lisätä 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

Tämän alleelin esiintyvyyden on arvioitu olevan alle 5 % useimmissa australialaisissa, aasialaisissa, afrikkalaisissa ja pohjoisamerikkalaisissa populaatioissa (lukuun ottamatta muutamia poikkeuksia, jolloin osuus on 5–12 %). Yli 15 %:n esiintyvyyttä on arvioitu ilmenevän tietyissä etnisissä eteläamerikkalaisissa (Argentiina ja Brasilia), pohjoisamerikkalaisissa (Navajo- ja Sioux-intiaanit, Meksikon Sonora Seri -intiaanit) ja eteläintialaisissa (Tamil Nadu -alueella) populaatioissa, ja 10–15 %:n esiintyvyyksiä muissa samojen alueiden paikallisissa etnisissä ryhmissä.

Edellä esitetyt 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 riittää suurentamaan SJS-riskiä, joten niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla voi olla lisääntynyt riski, on lähes kaksinkertainen alleelin esiintymistiheyteen nähden.

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

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

Geneettisen seulonnan rajoitteet

Geneettisten seulontakokeiden tuloksilla ei voi koskaan korvata asianmukaista valpasta potilaan seuranta ja hoitoa. Moni aasialaista alkuperää oleva potilas, jolla on HLA-B*1502-alleeli, voi saada okskarbatsepiinihoitoa ilman, että hänelle ilmaantuu 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 SJS:n, TEN:in, DRESSin, AGEP:n tai makulopapulaarisen ihottuman ilmenemisen riskiä. Näiden vakavien ihoreaktioiden ja niihin liittyvän sairastuvuuden yhteyttä muihin mahdollisiin tekijöihin (kuten epilepsialääkeannos, potilaan hoitomyöntävyys, muut samanaikaiset lääkitykset ja samanaikaiset sairaudet tai iho-oireiden seurannan taso) ei ole selvitetty.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

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

Kouristuskohtausten pahenemisen riski

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

Hyponatremia

Alle 125 mmol/l: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 epäasianmukaisen erityksen kaltainen oireyhtymä) tai jos potilas saa seerumin natriumpitoisuutta pienentävää lääkitystä (esim. diureetteja, desmopressiinia) tai tulehduskipulääkkeitä (esim. indometasiinia), seerumin natriumpitoisuus tulee mitata ennen hoidon aloittamista. Tämän jälkeen seerumin natriumpitoisuus tulee mitata noin kahden viikon kuluttua ja sitten kuukausittain kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Nämä riskit koskevat erityisesti vanhuksia. Jos natriumpitoisuutta pienentävien lääkkeiden käyttö aloitetaan okskarbatsepiinihoidon aikana, seerumin natriumpitoisuuksia tulee seurata samalla tavalla. Jos okskarbatsepiinihoidon aikana esiintyy hyponatremiaan viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8), seerumin natriumin määrittämistä on yleensä syytä harkita. Muiden potilaiden seerumin natriumpitoisuus voidaan määrittää osana muita laboratoriotutkimuksia.

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

Kilpirauhasen vajaatoiminta

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

Maksan toiminta

Hyvin harvoin on raportoitu hepatiittia, joka useimmissa tapauksissa on korjautunut. Jos epäillään maksaan kohdistuvaa haittatahtumaa, maksan toiminta tulee tarkistaa ja okskarbatsepiinihoidon keskeyttämistä tulee harkita. 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 hyvin harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja pansytopeniaa valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Valmisteen käytön lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy merkitsevän luuydinsuppression merkkejä.

Itsetuhokäyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi on osoittanut itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin

kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Oxcarbazepin Mylan -tablettien käyttäjillä.

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 tulee varoittaa siitä, että okskarbatsepiinin samanaikainen käyttö hormonaalisen ehkäisyn kanssa voi tehdä tämän tyyppisen ehkäisyn tehottomaksi (ks. kohta 4.5). Okskarbatsepiinin käytön yhteydessä suositetaan lisäksi muuta ei-hormonaalista ehkäisymuotoa.

Alkoholi

Additiivisen sedaatiovaikutuksen mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, jos okskarbatsepiinihoidon yhteydessä käytetään alkoholia.

Hoidon lopettaminen

Kuten muutkin epilepsialääkkeet, okskarbatsepiini tulee lopettaa vähitellen mahdollisen kohtausten tihenemisriskin vuoksi.

Plasman pitoisuuksien seuranta

Vaikka annoskoon ja plasman okskarbatsepiinipitoisuuden tai plasman okskarbatsepiinipitoisuuden ja kliinisen tehon tai siedettävyyden väliset suhteet eivät ole kovin selkeät, voi pitoisuuksien seurannasta olla hyötyä, jos epäillään huonoa hoitomyöntyvyyttä tai odotetaan MHD-puhdistumassa ilmenevän muutoksia, esimerkiksi 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).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

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

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Okskarbatsepiinilla on todettu olevan vaikutusta oraalisen ehkäisyvalmisteen kahteen komponenttiin, etinyliestradioliin ja levonorgestreeliin.

Etinylylestradiolin 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 tulee käyttää.

Entsyymien inhibitio

Okskarbatsepiini ja MHD estävät CYP2C19:ta. Sen vuoksi yhteisvaikutuksia voi esiintyä, kun suuria annoksia okskarbatsepiinia annetaan yhtä aikaa lääkkeiden kanssa, jotka pääasiassa metaboloituvat CYP2C19:n kautta (esim. fenytoiini). Fenytoiinin pitoisuudet plasmassa kasvoivat 40 %:iin saakka, kun okskarbatsepiinia annettiin 1200 mg/päivä 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.

Yhteenvedo okskarbatsepiinin ja muiden epilepsialääkkeiden yhteisvaikutuksista

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

Sytokromi P450 -entsyymien ja/tai UGT-entsyymien voimakkaiden induktoreiden (rifampisiiniin, karbamatsepiiniin, fenytoiiniin ja fenobarbitaaliin) on osoitettu pienentävän MHD:n pitoisuutta plasmassa/seerumissa (29-49 %) aikuisilla; 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 määrittämistä ja/tai plasmapitoisuuden seurantaa voidaan harkita tapauskohtaisesti, varsinkin lapsipotilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti lamotrigiinilla.

Autoinduktiota ei okskarbatsepiinin yhteydessä ole havaittu.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Okskarbatsepiinin ja MAO-estäjien välinen yhteisvaikutus on teoreettisesti mahdollinen, mikä perustuu okskarbatsepiinin rakenteelliseen samankaltaisuuteen trisyklisen 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

Okskarbatsepiini saattaa johtaa etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien ehkäisytablettien tehon pettämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, 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 moniterapiassa, etenkin moniterapiassa, johon on sisältynyt valproaatti.

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

Okskarbatsepiiniin liittyvät riskit:

Raskaana olevista naisista on kohtalainen määrä tietoa (300–1000 raskautta). Okskarbatsepiinin yhteydestä synnyttäisiin epämuodostumiin on kuitenkin vain vähän tietoa. Epämuodostumien määrä okskarbatsepiinihoidon aikana ei ole lisääntynyt verrattuna tavalliseen väestöön (2–3 %). Tämän tietomäärän perusteella kohtalaista teratogeenista riskiä ei voida kuitenkaan sulkea täysin pois.

Nämä tiedot huomioiden:

- Jos okskarbatsepiinihoitoa saavat naiset tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta, tämän valmisteen käyttö tulee arvioida huolellisesti. Pienintä tehokasta annosta tulee käyttää 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

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

Rajallisesta määrästä naisia saatu tieto osoittaa, että okskarbatsepiinin aktiivisen metaboliitin, 10-monohydroksijohdoksen (MHD:n), pitoisuus saattaa vähitellen laskea raskauden edetessä. Kohtausten riittävän hallinnan säilyttämiseksi suositellaan okskarbatsepiinilääkitystä saavilla naisilla klinisen vasteen huolellista seurantaakin koko raskauden ajan. MHD-pitoisuusmuutosten määrittämistä plasmasta olisi harkittava. Jos annostusta on suurennettu raskauden aikana, olisi synnytyksen jälkeisten MHD-pitoisuuksien seuranta myös harkittava.

Vastasyntyneellä lapsella

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Okskarbatsepiinilla ei ole todettu vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen. Vaikutuksia lisääntymiskykyä koskeviin parametreihin havaittiin naarasrotilla MHD-annoksella, joka on verrattavissa ihmisellä vastaavaan annokseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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 merkittävät haittavaikutusilmoitukset nimetyillä potilailla tehdyistä tutkimuksista ja kokemukset lääkkeen tultua markkinoille on otettu huomioon.

Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Esiintyvyyden arviointi*: hyvin yleinen: $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$ - $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty elinryhmittäin esiintymistiheyden mukaan ryhmiteltynä, yleisimmät ensin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos Melko harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	leukopenia trombosytopenia luuydinsuppressio, aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia
Immuunijärjestelmä Hyvin harvinainen: Tuntematon:	yliherkkyys [#] anafylaktiset reaktiot
Umpieritys Yleinen: Tuntematon:	painonnousu kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitus Yleinen:	hyponatremia [†]

Hyvin harvinainen:	hyponatremia, johon liittyy oireita ja löydöksiä, esim. kouristuksia, enkefalopatiaa, tajunnantason heikentymistä, sekavuutta (ks. myös muita haittavaikutuksia kohdasta hermosto), näköhäiriöitä (esim. näön hämärtyminen), kilpirauhasen vajaatoimintaa, oksentelua, pahoinvointia [†] .
Tuntematon:	antidiureettisen hormonin (ADH) epätarkoituksenmukaisen erityksen kaltainen oireyhtymä, johon kuuluu oireita ja löydöksiä, kuten letargiaa, pahoinvointia, heitehuimausta, seerumin (veren) osmolaliteetin laskua, oksentelua, päänsärkyä, sekavuutta tai muita neurologisia oireita ja löydöksiä
Psyykkiset häiriöt Yleinen:	agitaatio (esim. hermostuneisuus), mielialan horjuvuus, sekavuustilat, masennus, apatia
Hermosto Hyvin yleinen:	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	ataksia, vapina, silmävärve, keskittymiskyvyn häiriöt, amnesia
Tuntematon:	puheen häiriöt (mukaan lukien dysartria), yleisemmin okskarbatsepiiniannoksen suurentamisen yhteydessä
Silmät Hyvin yleinen:	diplopia
Yleinen:	näön hämärtyminen, näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen:	kiertohuimaus
Sydän Hyvin harvinainen:	eteis-kammiokatkos, arytmia
Verisuonisto Tuntematon:	korkea verenpaine
Ruuansulatuselimistö Hyvin yleinen:	oksentelu, pahoinvointi
Yleinen:	ripuli, vatsakipu, ummetus
Hyvin harvinainen:	pankreatiitti ja/tai lipaasin ja/tai amylaasin lisääntyminen
Maksa ja sappi Hyvin harvinainen:	hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset Yleinen:	ihottuma, hiustenlähtö, akne

Melko harvinainen:	utikaria
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioödeema, eryteema multiforme (ks. kohta 4.4).
Tuntematon:	lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja yleisoireita (DRESS)**; akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)**.
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin harvinainen:	systeminen lupus erythematosus
Tuntematon:	Pitkään okskarbatsepiinia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden pienenemistä, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Mekanismeja, jolla okskarbatsepiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	väsytys
Yleinen:	voimattomuus
Tutkimukset	
Melko harvinainen:	maksan entsyymiarvojen nousu, veren alkalisin fosfataasin nousu
Tuntematon:	T4-arvon pieneneminen (kliininen merkitys epäselvä)
Vammat ja myrkytykset	
Tuntematon:	kaatuminen

* CIOMS III esiintymistiheyksien mukaan

#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, trombosytopenia, leukopenia, lymfadenopatia, splenomegalia), maksa (esim. hepatiitti, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet), lihakset ja nivelet (esim. nivelturvotus, lihaskipu, nivelkipu), hermosto (esim. hepaattinen enkefalopatia), munuaiset (esim. munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti, proteinuria), keuhkot (esim. keuhkoödeema, astma, bronkusspasmit, interstitiellinen keuhkosairaus, hengenahdistus), angioödeema.

† 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. Okskarbatsepiinihoidon 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 natriumpitoisuuden pienenemistä kehittyi yleensä okskarbatsepiinihoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana, vaikkakin joillain potilailla seerumin natriumpitoisuus oli <125 mmol/l ensimmäisen kerran vasta yli vuoden päästä hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

**** Spontaaneissa raporteissa ja kirjallisuudessa kuvatut haittavaikutukset (esiintymistiheystuntematon)**

Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin eli okskarbatsepiinia koskeviin spontaaneihin haittavaikutusraportteihin ja kirjallisuudessa kuvattuihin tapauksiin. Koska kyseiset haittavaikutukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti tuntemattoman kokoisesta käyttäjäpopulaatiosta, haittojen esiintymistiheyttä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti ja ne on siksi luokiteltu esiintymistiheydeltään tuntemattomiksi.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili lapsilla oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Oireita ja löydöksiä

Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt: hyponatremia

Silmät: dipopia, mioosi, näön hämärtyminen

Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: uupumus

Tutkimukset: hengitystiheyden väheneminen, pidentynyt QTc-aika

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

Psyykkiset häiriöt: aggressio, agitaatio, sekavuustilat

Verisuonisto: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistus.

Hoito:

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, karboksamidijohdokset

ATC-koodi: N03AF02

Vaikutustapa

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 yliärsytys 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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Farmakodynaamiset / tehoa koskevat tutkimukset

Intiassa on tehty valmisteen markkinoille tulon jälkeen prospektiivinen, avoin, ei-vertaileva, 24 viikkoa kestänyt havainnoiva monikeskustutkimus. Tutkimuspotilasjoukon 816 potilaasta 256 pediatriasta potilasta (iältään 1 kuukaudesta 19 vuoteen), joilla oli yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia (joko sekundaarisia tai primaareja), sai okskarbatsepiinihoitoa monoterapiana. Okskarbatsepiinin aloitusannos kaikille > 6-vuotiaille potilaille oli 8–10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen. 27 tutkittavalla, jotka olivat iältään 1 kuukaudesta 6 vuoteen, aloitusannos oli 4,62–27,27 mg/kg/vrk ja ylläpitoannos oli 4,29–30,00 mg/kg/vrk. Ensisijainen päätetapahtuma oli kohtausiheyden harveneminen lähtötilanteesta viikolla 24. Ikäryhmässä 1 kuukaudesta 6 vuoteen (n = 27) kohtauksen lukumäärä muuttui yhdestä [vaihteluväli] [1–12] nolnaan [0–2], ikäryhmässä 7 vuodesta 12 vuoteen (n = 77) kohtausiheys muuttui yhdestä [1–22] nolnaan [0–1], ja ikäryhmässä 13–19 vuotta (n = 152) kohtausiheys muuttui yhdestä [1–32] nolnaan [0–3].

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei tunnistettu erityisiä turvallisuutta koskevia huolenaiheita. Alle 6-vuotiaista lapsista hyöty-riskisuhteen tueksi saadut tutkimustiedot eivät ole vakuuttavia (ks. kohta 4.2).

Okskarbatsepiinin käyttöä alle 6-vuotiaille lapsille ei satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella suositella, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu riittävästi (ks. kohta 4.2).

Kaksi satunnaistettua, arvioijasokkoutettua, annoskontrolloitua tehokkuustutkimusta (tutkimus 2339 ja tutkimus 2340) tehtiin 1 kuukauden – < 17-vuotiailla lapsipotilailla (n = 31 iältään 6 – < 17-vuotiaista potilasta; n = 189 alle 6-vuotiaista potilasta). Lisäksi lapsipotilaille tehtiin useita avoimia tutkimuksia. Okskarbatsepiinin turvallisuusprofiili nuoremmilla (< 6-vuotiailla) lapsilla oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin vanhemmilla (≥ 6-vuotiailla) lapsilla. Joissakin nuoremmilla (< 4-vuotiailla) ja vanhemmilla (≥ 4-vuotiailla) lapsilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuitenkin viisinkertainen tai suurempi ero niiden potilaiden osuudessa, joilla havaittiin kouristuksia (7,9 % ja 1,0 %) ja status epilepticus (5 % ja 1 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Kun terveet vapaaehtoiset miehet ottivat kerta-annoksena 600 mg okskarbatsepiinia 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±1,8 tuntia.

Lineaarisuus ja annosvastaavuus

Vakaan tilan MHD-pitoisuus plasmassa saadaan 2-3 päivässä, kun okskarbatsepiinia annetaan potilaille kahdesti päivässä. Vakaassa tilassa MHD:n farmakokinetiikka on lineaarista ja suhteessa annokseen annoksilla 300-2400 mg/vrk.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Okskarbatsepiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla, jotka saivat okskarbatsepiinia annoksella 10-60 mg/kg/päivä. Painoon suhteutettu MHD:n puhdistuma pienenee iän ja painon lisääntyessä ja lähestyy aikuisten arvoa. Painoon suhteutettu puhdistuma on 4-12-vuotiailla lapsilla keskimäärin noin 40 % suurempi kuin aikuisilla. Tästä syystä altistuminen MHD:lle on näillä lapsilla 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 vanhuksille (60-82 vuotta), MHD:n maksimipitoisuudet plasmassa ja AUC-arvot olivat 30-60 % suurempia kuin nuorilla vapaaehtoisilla (18-32-vuotiaat). Nuorten ja iäkkäiden vapaaehtoisten henkilöiden kreatiniinipuhdistumien vertailu osoittaa, että ero johtui iänmukaisesti kreatiniinipuhdistuman pienenemisestä. Erityiset annossuosituksukset eivät ole tarpeen, koska terapeuttiset annokset sovitetaan yksilöllisesti.

Sukupuoli

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, farmakologista turvallisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset okskarbatsepiinilla ja sen farmakologisesti aktiivisella metaboliitilla monohydroksijohdoksella (MHD) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

Immunotoksisuus

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

Mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

Jyrsijöillä ja kaneilla tehdyissä standardeissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa on todettu alkio- ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä ja jonkinasteista sikiön ja/tai vastasyntyneen kasvun hidastumista emolle toksisilla annoksilla. Rotan sikiöepämuodostumat lisääntyivät yhdessä kahdeksasta sikiö- ja alkiotoksisuustutkimuksesta, joissa käytettiin okskarbatsepiinia tai MHD:tä annoksina, jotka olivat myös emolle toksisia (ks. kohta 4.6).

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksissa maksan (rotta ja hiiri), kivesten ja naaraiden genitaalialueen jyvässoluissa (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 jyväsolumuskasvainten esiintyvyyden lisääntyminen naaraiden sukuelimissä (kohdunkaula ja emätin). Vaikutukset ilmenivät annostasolla, joka on verrattavissa ennakoituun kliiniseen altistukseen. Näiden kasvainten syntyyn vaikuttavia mekanismeja ei ole täysin selvitetty, mutta ne saattavat liittyä rotille spesifiseen estradiolipitoisuuden suurenemiseen. Näiden kasvainten kliininen merkitys on tuntematon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Krospovidoni
Hypromelloosi
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Musta rautaoksidi (E 172)
Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 4000
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaat PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaukset.
Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Polypropyleenitölkki, jossa on polyetyleenikansi sekä tablettien liikkumista estävä polyetyleenitäyttösuljin.
Pakkauskoot 100, 200, 500 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg: 21830
300 mg: 21831
600 mg: 21832

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.4.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.4.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2020