

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

APYDAN 300 mg, tabletid

APYDAN 600 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 300 mg või 600 mg okskarbasepiini.

INN. Oxcarbazepinum.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Apydan 300 mg

Ümar lameda pinnaga helekollane punaka tooniga, kahe ristuva poolitusjoonega tablett. Tableti saab jagada võrdseteks osadeks.

Apydan 600 mg

Ovaalne lameda pinnaga helekollane punaka tooniga, poolitusjoonega tablett. Tableti saab jagada võrdseteks osadeks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia.

Märkus. Apydan on näidustatud esimese rea epilepsiavastase ravimina monoteerapiana või kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega. Apydan on näidustatud juhul, kui ravi teiste epilepsiavastaste ravimitega ei ole tulemuslik. Apydan'i kasutatakse partsiaalsete epilepsiahoogude (lihtsad või kompleksed ja partsiaalsed sekundaarse generalisatsiooniga krambid) ja generaliseerunud toonilis-klooniliste epilepsiahoogude korral täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Apydan'i võib kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega. Mõlemal juhul tuleb ravi alustada kliiniliselt toimiva ööpäevase annusega jagatuna kaheks võtmiskorraks (vt 5.1). Vajadusel võib seda annust järk-järgult suurendada. Kui Apydan'iga asendatakse mõnda teist epilepsiavastast ravimit, tuleb Apydan-ravi alustamisel asendatava ravimi annust vähendada järk-järgult. Kombinatsioonis teis(t)e epilepsiavastas(t)e ravimi(te)ga suureneb üldine epilepsiavastase ravimi kogus, mistõttu võib osutuda vajalikuks vähendada teis(t)e ravimi(te) annust ja/või suurendada Apydan'i annust aeglasemalt (vt lõik 4.5).

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Monoteerapia. Soovitatav algannus on 600 mg (8...10 mg/kg) ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks. Terapeutiline toime saabub 600...2400 mg manustamisel ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada maksimaalselt 600 mg kaupa nädalase intervalliga kuni soovitud toime saabumiseni.

Monoteraapia kontrollitud uuringud antiepileptilist ravi mittesaavatel patsientidel näitasid, et efektiivseks annuseks on 1200 mg ööpäevas; üleminekul teistelt epilepsiaavastastelt ravimitelt Apydan-monoteraapiale ravile raskesti alluvate patsientide puhul oli efektiivseks annuseks 2400 mg. Haigla tingimustes on ööpäevast annust suurendatud 2400 mg-ni 48 tunni jooksul.

Kombineeritud ravi. Soovitatav algannus on 600 mg (8...10 mg/kg) ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks. Terapeutiline toime saabub 600...2400 mg manustamisel ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada maksimaalselt 600 mg kaupa nädalase intervalliga kuni soovitud toime saabumiseni.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kombineeritud ravi puhul efektiivsed annused vahemikus 600...2400 mg ööpäevas, kuigi enamik patsiente ei talunud 2400 mg ööpäevas ilma teise antiepileptilise ravimi annuse vähendamiseta peamiselt kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete tõttu.

Järjepidevad uuringud 2400 mg ületavate ööpäevaste annustega puuduvad.

Eakad patsiendid. Eakatel häiritud neerufunktsiooniga patsientidel on vajalik annuse kohandamine (vt *Neerupuudulikkusega patsiendid*). Hüponatreemia riskiga patsiendid: vt lõik 4.4.

Üle 6-aastased lapsed:

Monoteraapiana või kombinatsioonis teiste epilepsiaavastaste ravimitega on algannuseks 8...10 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks. Kombinatsioonravis on enamikel juhtudel piisav keskmine säilitusannus umbes 30 mg/kg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast algannust suurendada maksimaalselt 10 mg/kg kaupa nädalase intervalliga maksimaalselt 46 mg/kg-ni kuni soovitud toime saabumiseni (vt lõik 5.2). Ülaltoodud annustamissoovitused põhinevad kõiki vanusegruppe käsitlevates kliinilistes uuringutes kasutatud annustel. Siiski võib mõnikord tekkida vajadus kasutada ravi alguses väiksemaid annuseid.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb ravi alustada soovitatust poole väiksema annusega (300 mg ööpäevas) ja annust aeglaselt suurendada soovitud toime saabumiseni (vt lõik 5.2).

Annuse järk-järgulisel suurendamisel tuleb neerupuudulikkusega patsiente hoolikamalt jälgida.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kerge ja mõõduka maksapuudulikkuse korral ei ole annuse muutmine vajalik. Okskarbasepiini kasutamist raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud, seega on raske maksapuudulikkusega patsientide puhul vajalik ettevaatus (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Ööpäevane annus tuleb manustada 2...3 osaks jagatuna.

Okskarbasepiini tablette tuleb võtta söögi ajal või pärast sööki koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Turustamisjärgselt on teatatud I tüüpi (varajast tüüpi) ülitundlikkusreaktsioonidest, kaasa arvatud lööve, sügelus, urtikaaria, angioödeem ja anafülaksia. Okskarbasepiini esmakordselt või korduvalt saanud patsientidel on teatatud anafülaksiast ja angioödeemist, mis haaras kõripiirkonna, huuled ning silmalaud. Kui patsiendil tekivad okskarbasepiin-ravi ajal sellised reaktsioonid, siis tuleb ravi katkestada ning alustada alternatiivset ravi.

Patsiente, kellel esineb ülitundlikkus karbamasepiini suhtes, tuleb informeerida sellest, et umbes 25...30%-l neist võib esineda ülitundlikkus okskarbasepiini suhtes (vt lõik 4.8). Okskarbasepiini

allergilisi ristreaktsioone võib ilmned ka teiste epilepsiaavastaste ravimitega.

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida ka nendel patsientidel, kes ei ole karbamasepiini suhtes ülitundlikud. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad haarata naha, maksa, vere ja lümfisüsteemi või muud organid individuaalselt või süsteemse reaktsioonina (vt lõik 4.8). Ülitundlikkuse sümptomite (vt lõik 4.8) tekkimisel tuleb okskarbasetiini-ravi kohe lõpetada. Ravi katkestamisel ülitundlikkusreaktsiooni tõttu ei tohi ravi uuesti alustada (vt lõik 4.3).

Nahareaktsioonid

Väga harva on seoses okskarbasetiini kasutamisega teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, kaasa arvatud Stevens-Johnson'i sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (Lyell'i sündroom) ja multiformne erüteem. Tõsise nahareaktsiooniga patsiendid võivad vajada haiglaravi, kuna need seisundid võivad olla eluohtlikud ja väga harva lõppeda isegi surmaga. Neid juhtumeid esines nii lastel kui ka täiskasvanutel. Sümptomite ilmnemise alguseni kulus keskmiselt 19 päeva. Üksikjuhtudel on teatatud tõsise nahareaktsiooni taastekkimisest, kui okskarbasetiini hakati uuesti kasutama. Kui patsiendil tekib okskarbasetiini kasutamisel tõsine nahareaktsioon, tuleks kaaluda okskarbasetiini-ravi lõpetamist ja teise antiepileptilise ravimi väljakirjutamist.

HLA-B*1502 alleel hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu populatsioonis

Karbasetiini-ravi saavate hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu patsientide ning neil esineva HLA-B*1502 vahel on täheldatud tugevat seost ägedate nahareaktsioonide tekke riskiga nagu Stevens-Johnsoni sündroom (SJS). Okskarbasetiini keemiline struktuur sarnaneb karbamasetiini omale ning seega on võimalik, et HLA-B*1502-positiivsetel inimestel on okskarbasetiini ravimisel samuti oht SJS tekkeks. Hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu populatsioonis on HLA-B*1502 alleeli kandlus ligikaudu 10%. Enne karbamasetiini või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega ravi alustamist tuleb nendesse etnilistesse rühmadesse kuuluvaid inimesi võimalusel selle alleeli suhtes skriinida. HLA-B*1502 kandlusega patsientidel võib okskarbasetiini-ravi alustada kui eeldatav kasu on suurem kui riskist tulenev võimalik kahju.

HLA-B*1502 alleeli esindatuse tõttu teiste Aasia rahvuste seas (nt üle 15% filipiinlaste ja malaisialaste seas) tuleks riskipopulatsiooni hulgas mõelda geneetilisele testimisele HLA-B*1502 alleeli suhtes.

HLA-B*1502 esindatus testitud Euroopa, Aafrika ja Hispaania rahvastikus ja jaapanlaste ja korealaste hulgas (<1%) on tähtsusetu.

HLA-A*3101 alleel Euroopa ja Jaapani populatsioonis

Osad tõendid viitavad, et HLA-A*3101 alleel on seotud suurenenud riskiga karbamasetiini-tingitud nahakõrvaltoimete, näiteks SJS, TEN, DRESS-sündroomi (ravimlööve koos eosinofiiliaga), ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP) ja makulopapuloosse lööbe (vt lõik 4.8) tekkeks eurooplaste ja jaapanlaste seas.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus varieerub etniliste gruppide vahel ulatuslikult. Euroopa populatsioonides on selle alleeli esinemissagedus 2...5% ja jaapanlaste hulgas ligikaudu 10%.

HLA-A*3101 alleeli esinemine võib suurendada karbamasetiini-tingitud vähemtõsiste nahareaktsioonide esinemissagedust 5%-lt üldrahvastiku hulgas kuni 26%-le eurooplaste hulgas, kusjuures alleeli puudumine vähendab esinemissagedust 5%-lt 3,8%-le.

Ebapiisavate andmete tõttu ei ole skriinimine HLA-A*3101 suhtes enne karbamasetiini või keemiliselt sarnaste ühenditega ravi alustamist nõutav.

Kui Euroopa või Jaapani päritolu patsientidel on teada HLA-A*3101 alleeli kandlus, võib karbamasetiini või keemiliselt sarnaste ühenditega ravi alustada kui eeldatav kasu on suurem kui riskist tulenev võimalik kahju.

Hüponatreemia

Kuni 2,7%-l okskarbasetiini-ravi saavatest patsientidest on esinenud tavaliselt asümptomaatiline, ravi muutmist mitte vajav naatriumi sisalduse langus seerumis alla 125 mmol/l. Kliinilistes uuringutes on seerumi naatriumisisaldus normaliseerunud okskarbasetiini annuse vähendamisel, ravi lõpetamisel või konservatiivse ravi rakendamisel, nt tarvitatava vedeliku vähendamisel. Enne okskarbasetiini-ravi alustamist tuleb seerumi naatriumisisaldus määrata madala seerumi naatriumisisaldusega neerupuudulikkusega patsientidel ja seerumi naatriumisisaldust vähendavaid ravimeid (nt diureetikumid, desmopressiin) ning ka NSAID-e (nt indometatsiin) tarvitavatel patsientidel. Seejärel tuleb seerumi

naatriumisisaldus määrata umbes 2 nädala pärast ja edasi kord kuus kolme esimese ravikuu jooksul või vastavalt vajadusele. Seerumi naatriumisisalduse jälgimine on eriti vajalik vanemaealistel patsientidel. Samad ettevaatusabinõud on vajalikud, kui Apydan-ravi ajal hakkab patsient võtma seerumi naatriumisisaldust vähendavaid ravimeid. Seerumi naatriumisisaldust tuleb kontrollida kõigi hüponatreemiale viitavate sümptomite ilmnemisel (vt lõik 4.8). Teistel patsientidel tuleb naatriumisisaldust kontrollida rutiinsete analüüside käigus.

Kõigil südamepuudulikkusega patsientidel tuleb vedeliku peetuse avastamiseks regulaarselt jälgida kehakaalu. Tursete tekkimisel või südamepuudulikkuse süvenemisel tuleb kontrollida seerumi naatriumisisaldust. Hüponatreemia ilmnemisel tuleb piirata vedeliku tarbimist. Kuna okskarbasepiin võib väga harva mõjutada südame erutusjuhtesüsteemi, tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel on anamneesis südame erutusjuhtehäired (atrioventrikulaarne blokaad, arütmia).

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine: Antiepileptilisi ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk vähesel määral suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism okskarbasepiini saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapumõtete ja suitsidaalse käitumise nähtude osas ning vajadusel rakendada sobivat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et enesetapumõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Muud hoiatused

Väga harva on okskarbasepiin-raviga seostatud hepatiidi tekkimist. Hepatiidi kahtlusel on soovitatav okskarbasepiin-ravi lõpetada.

Väga harva on turustamisjärgselt teatatud agranulotsütoosi, aplastilise aneemia ja pantsütopeenias juhtudest (vt lõik 4.8). Nende juhtude väikese arvu ning mitmete täiendavate tegurite (nt kaasnevad haigused, samaaegselt kasutatavad ravimid) tõttu ei ole otsest põhjuslikku seost kindlaks tehtud.

Okskarbasepiin-ravi tuleb katkestada kui ilmnevad olulised luuüdi depressiooni tunnused.

Fertiilses eas naisi tuleb informeerida sellest, et okskarbasepiin võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust (vt lõik 4.5). Seetõttu on okskarbasepiin-ravi ajal soovitatav kasutada täiendavaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Alkoholi tarvitamine okskarbasepiin-ravi ajal võib suurendada ravimi sedatiivset toimet.

Sarnaselt teistele epilepsiavastastele ravimitele tuleb okskarbasepiin-ravi lõpetada järk-järgulise annuse vähendamise teel, et vähendada võimalikku krampide esinemise sagenemist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed.

Ensüümide indutseerimine

In vitro ja *in vivo* indutseerivad okskarbasepiin ja MHD vähesel määral ensüüme CYP450 3A4 ja CYP450 3A5, mis osalevad immuunosupressantide (nt tsüklosporiin, takroliimus), suukaudsete kontratseptiivsete ainete (vt allpool) ja teiste epilepsiavastaste ravimite (nt karbamasepiin) metabolismis, mille tulemusena langeb nende ravimite kontsentratsioon plasmas.

In vitro on okskarbasepiin ja MHD UDP-glükuronüültransferaasi nõrgad indutseerijad (mittespetsiifiline UGT-ensüüm uuring), mistõttu on *in vivo* selle ensüümiga konjugeerumise teel elimineeruvate ravimitega (nt valproehape, lamotrigiin) koostoime vähetõenäoline. Sellest hoolimata võib okskarbasepiiniga koosmanustamisel olla vajalik CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaasi vahendusel metaboliseeruvate ravimite annuse suurendamine. Okskarbasepiin-ravi lõpetamisel võib osutuda vajalikuks nende ravimite annuse vähendamine.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Okskarbasepiin mõjustab nende kahte toimeainet - etinüülöstradiooli (EE) ja levonorgestreeli (LNG). levonorgestreeli (LNG). EE ja LNG keskmised AUC väärtused langesid vastavalt 48...52% ja 32...52%. Okskarbasepiini samaaegne kasutamine võib muuta hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise ebaefektiivseks (vt lõik 4.4) ning täiendavalt tuleb kasutada usaldusväärset meetodit.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Pärast korduvat okskarbasepiiniga koosmanustamist langesid felodipiini AUC väärtused 28%.

Seejuures jäid plasmakontsentratsioonid soovitud terapeutilisse vahemikku.

Samas põhjustas verapamiil 20%-lise MHD plasmakontsentratsiooni languse, kuigi seda langust ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Ensüümide inhibeerimine

Okskarbasepiin ja tema farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit (monohüdroksüderivaat, MHD) inhibeervad CYP450 2C19-t. Seetõttu võivad koostoimed esineda okskarbasepiini suurte annuste manustamisel koos CYP450 2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega, nt fenobarbitaal, fenütoiin. Suurema kui 1200 mg okskarbasepiini annuse manustamisel suurenes fenütoiini plasmakontsentratsioon kuni 40% võrra (vt allpool olevat kokkuvõtvat tabelit teiste epilepsiaavastaste ravimite kohta). Sellisel juhul võib olla vajalik fenütoiini annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Epilepsiaavastased ravimid

Kliinilistes uuringutes on hinnatud okskarbasepiini ja teiste epilepsiaavastaste ravimite (TER) võimalikke koostoimeid. Alljärgnevas tabelis on toodud nende koostoimete mõju keskmistele AUC-dele (kontsentratsioonikõvera alune pindala) ja C_{min} -le.

Kokkuvõte okskarbasepiini ja teiste epilepsiaavastaste ravimite (TER) koostoimetest.

Samaaegselt manustatavad TER-id	Okskarbasepiini mõju TER-ide C_{min} -le	TER-ide mõju MHD AUC-le
Karbamasepiin	0...22% langus (30% karbamasepiinepoksiidi tõus)	40% langus
Klobasaam	Ei ole uuritud	Ei mõjuta
Felbamaat	Ei ole uuritud	Ei mõjuta
Lamotrigiin	Vähene tõus*	Ei mõjuta
Fenobarbitaal	14...15% tõus	30...31% langus
Fenotüiin	0...40% tõus	29...35% langus
Valproehape	Ei mõjuta	0...18% langus

* Esialgsed tulemused näitavad, et okskarbasepiin võib lastel langetada lamotrigiini kontsentratsiooni olulises ulatuses, kuid koostoime tugevus on nõrgem võrreldes teiste ensüüme indutseerivate ravimitega (karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin).

Tsütokroom P450 ensüümide tugevad indutseerijad, nt karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal langetavad täiskasvanutel MHD kontsentratsiooni plasmas (29...40%). Koosmanustamisel mõne eespool nimetatud ensüüme indutseeriva epilepsiaavastase ravimiga tõusis MHD kliirens 4...12 aastastel lastel ligikaudu 35% võrreldes monoterapiaga. okskarbasepiini koosmanustamist lamotrigiiniga seostatakse kõrvaltoimete (iiveldus, unisus, pearinglus ja peavalu) sageduse suurenemisega. Okskarbasepiini koosmanustamist lamotrigiiniga seostatakse kõrvaltoimete (iiveldus, unisus, pearinglus ja peavalu) sageduse suurenemisega. Kui üht või mitut epilepsiaavastast ravimit manustatakse koos okskarbasepiiniga, võib vajalikuks osutuda hoolikas annuse kohandamine ja/või plasmakontsentratsiooni jälgimine, eriti samaaegselt lamotrigiiniga ravitavatel pediaatrilistel patsientidel.

Okskarbasepiini puhul ei ole täheldatud autoinduktsiooni.

Koostoimed teiste ravimitega

Tsimetidiin, erütromütsiin, viloksasiin, varfariin ja dekstropropoksüfeen ei mõjutanud MHD farmakokineetikat.

Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei täheldatud uuringutes osalenud tritsüklilisi antidepressante kasutanud patsientidel. Liitiumi kombineerimine okskarbasepiiniga võib suurendada neurotoksilisust.

Teoreetiliselt (lähtudes struktuursest sarnasusest tritsükliliste antidepressantidega) ei ole soovitatav okskarbasepiini kombineerida MAO inhibiitoritega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldised riskid, mis on seotud epilepsia ning epilepsiavastaste ravimitega

Epilepsiaga naiste lastel on väärarengute oht kaks kuni kolm korda suurem kui on üldpopulatsiooni keskmine (3%). Ravi saanud populatsioonis on täheldatud väärarengute sagenemist polüteraapia puhul, siiski pole kindlaks tehtud, kui suurel määral on väärarengute kujunemisel oluline haigus ise ja/või selle ravi.

Efektiivset epilepsia ravi ei tohi katkestada, kuna haiguse ägenemine on kahjulik nii emale kui ka lapsele.

Okskarbasepiiniga seotud riskid

Ravimi kasutamise kogemused raseduse ajal on piiratud. Loomkatsetes suurenes emasloomale toksiliste annuste kasutamisel loote suremus, arengupeatetus ja väärarengute esinemine (vt lõik 5.3). Kui naine rasestub okskarbasepiin-ravi ajal, kavatseb rasestuda või kui raseduse ajal tekib vajadus ravi alustada, tuleb hoolikalt kaaluda ravi kasu ja loote väärarengute riski vahet. Eriti oluline on see raseduse esimesel trimestril. Kasutada tuleks okskarbasepiini minimaalset toimivat annust. Kui vähegi võimalik, tuleks fertiilses eas naistel kasutada okskarbasepiini monoterapiat vähemalt raseduse esimesel trimestril. Patsiente tuleb informeerida loote väärarengute suurenenud riskist ning võimaldada antenataalsed uuringud. Raseduse ajal ei tohi efektiivset epilepsiavastast okskarbasepiin-ravi katkestada, kuna haiguse ägenemine on kahjulik nii emale kui lapsele.

Monitoorimine ja profülaktika

Epilepsiavastased ravimid võivad põhjustada foolhappe puudust, mis omakorda võib põhjustada loote väärarenguid. Seetõttu on enne rasestumist ja raseduse ajal soovitatav täiendavalt manustada foolhapet. Kasu võib olla foolhappe manustamisest kaks kuud enne ja üks kuu pärast rasestumist. Antenataalsed uuringud tuleb võimaldada ka foolhapet saavatele naistele.

Rasedusaegsete füsioloogiliste muutuste tõttu võib raseduse jooksul okskarbasepiini aktiivse metaboliidi, 10-monohüdroksüderivaadi (MHD) kontsentratsioon plasmas järk-järgult väheneda. Soovitatav on hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust raseduse ajal ning kogu raseduse vältel hoogude üle adekvaatse kontrolli tagamiseks tuleks kaaluda MHD plasmakontsentratsiooni muutuste määramist. Samuti võib kaaluda MHD plasmakontsentratsiooni määramist pärast sünnitust, eriti juhul, kui raseduse ajal suurendati ravimi annust.

Vastsündinu

On andmeid epilepsiavastastest ravimitest tingitud veritsustest vastsündinul. Seetõttu on soovitatav profülaktiliselt manustada vitamiini K1 raseduse viimastel nädalatel emale ja ka vastsündinule. Üksikjuhtudel on epilepsiavastaste ravimite kasutamisel esinenud vastsündinutel hüpokalseemiat, mis on fosfori-kaltsiumi metabolismi ja luu mineralisatsiooni häire tulemus. Profülaktilise abinõuna on soovitatav kasutada raseduse kolmandal trimestril D-vitamiini.

Kasutamine imetamise ajal

Okskarbasepiin ja tema aktiivne metaboliit MHD erituvad inimese rinnapiima.

Mõlema kontsentratsioonide suhe rinnapiimas ja plasmas on 0,5. Andmed sel teel imiku organismi jõudnud okskarbasepiini toimest puuduvad. Seetõttu ei või okskarbasepiin-ravi ajal last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Okskarbasepiin võib põhjustada uimasust ja unisust. Patsiente tuleb informeerida, et ravi võib mõjutada nende füüsilist ja/või vaimset võimekust, mis on vajalik auto juhtimiseks ja masinatega töötamiseks.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on unisus, peavalu, pearinglus, diploopia, iiveldus, oksendamine ja väsimus, mis ilmnevad rohkem kui 10% patsientidest.

Kõrvaltoimete esinemise profiil põhineb okskarbasepiiniga seotud kõrvaltoimete andmetel kliinilistest

uuringutest. Lisaks on arvesse võetud ka kliiniliselt olulisi teateid patsiendiprogrammidest (*named patient programs*) ja turustamisjärgsest kogemusest.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasemast ning kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: leukopeenia
Väga harv: luuüdi depressioon, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus (sealhulgas multiorganülitundlikkus) mille iseloomulikeks tunnusteks on lööve ja palavik. Haaratud võivad olla ka teised organsüsteemid, nagu vere- ja lümfisüsteem (nt eosinofiilia, trombotsütopeenia, leukopeenia, lümfadenopaatia, splenomegalia), maks (nt muutused maksafunktsiooni testides, hepatiit), lihased ja liigesed (nt liigese turse, müalgia, artralgia), närvisüsteem (nt hepaatiline entsefalopaatia), neerud (nt proteiinuuria, interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus), kopsud (nt düspnoe, kopsuturse, astma, bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit), angioödeem, anafülaktilised reaktsioonid
Teadmata: Allergilised ristreaktsioonid teiste antileptikumidega

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüponatreemia
Väga harv: hüponatreemia, mis on seotud sümptomitega nagu krampid, segasusseisund, teadvushäired, entsefalopaatia (vt ka *Närvisüsteemi häired*), nägemishäired (nt hägune nägemine), oksendamine, iiveldus, foolhappe puudus, hüpotüreoidism

Psühhiaatrilised häired

Sage: segasusseisund, depressioon, apaatia, agiteeritus (nt närvilisus), emotsionaalne labiilsus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu, pearinglus, unisus
Sage: mäluhäired ja keskendumisraskused, nüstagm, treemor, ataksia
Teadmata: eelnevalt esinenud krabihoogude süvenemine lastel*

Silma kahjustused

Väga sage: diploopia
Sage: hägune nägemine, nägemishäired

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: vertiigo

Südame häired

Väga harv: arütmia, atrioventrikulaarne blokaad

Vaskulaarsed häired

Harv: hüpertensioon

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine
Sage: kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu

Väga harv: pankreatiit ja/või lipaasi ja/või amülaasi taseme tõus

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid, alkaalne fosfataas)

Väga harv: hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, alopeetsia, akne

Aeg-ajalt: nõgestõbi

Väga harv: angioödeem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyell'i sündroom), multivormne erüteem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: süsteemne erütematoosne luupus

Teadmata: on teatatud luutiheduse vähenemisest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest nendel patsientidel, kes saavad okskarbasepiiniga pikaajalist ravi; okskarbasepiini toimemehhanism luukoe ainevahetusele ei ole teada

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus

Sage: astenia

Uuringud

Aeg-ajalt: maksaensüümide taseme tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus

Teadmata: türoksiini sisalduse langus (kliiniline olulisus ebaselge)

Väga harva on okskarbasepiin-ravi ajal tekkinud märkimisväärne hüponatreemia (naatrium < 125 mmol/l). Enamasti tekkis see okskarbasepiin-ravi 3 esimese kuu jooksul, kuigi mõnedel patsientidel langes seerumi naatriumisaldus esmakordselt alla < 125 mmol/l rohkem kui üks aasta pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud üksikutest üleannustamise juhtumitest. Maksimaalne võetud annus oli umbes 24 000 mg. Kõik patsiendid paranesid pärast sümptomaatilist ravi. Üleannustamise sümptomid on: unisus, uimasus, iiveldus, oksendamine, hüperkineesia, hüponatreemia, ataksia ja

nüstagm. Spetsiifilist antidooti ei ole. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Võib teha maoloputust ja/või manustada aktiivsütt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antieptikumid, ATC-kood: N03AF02

Lisaks okskarbasepiinile avaldab terapeutilist toimet tema aktiivne metaboliit MHD (vt lõik 5.2, *Biotransformatsioon*). Okskarbasepiini ja MHD krambivastane toime võib olla tingitud voltaasõltuvate naatriumkanalite blokaadist, mille tulemusena stabiliseeruvad üleerutatud närvirakkude membraanid ja väheneb sünaptiliste impulsside levik. Lisaks sellele on krambivastane toime seotud

kaaliumikanalitega.

Okskarbasepiini ja selle aktiivne metaboliit MHD avaldavad loomadel tugevat ja efektiivset krambivastast toimet. Nad hoidsid närilistel ära toonilis-kloonilised krambid ning vähemal määral kloonilised krambid. Alumiinium-implantaadiga Reesus-ahvidel hoidsid nad ära või vähendasid korduvate partsiaalsete krampide teket. Toime nõrgenemist toonilis-klooniliste krampide vähendamisel ei täheldatud okskarbasepiini ja MHD manustamisel hiirtele ja rottidele vastavalt 5 päeva ja 4 nädala jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Okskarbasepiin imendub seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult. Suukaudsest annusest imendub vähemalt 95%. Okskarbasepiin metaboliseerub kiiresti ja peaaegu täielikult farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks, 10,11-dihüdro-10-hüdroksü-karbamasepiiniks (MHD), mille kontsentratsioon plasmas on mitu korda kõrgem kui muutumatul okskarbasepiinil. Ühekordse annuse uuringus on näidatud, et tablettide ja suukaudse lahuse manustamise järgselt on MHD süsteemne biosaadavus ekvivalentne. MHD süsteemne biosaadavus tõuseb pisut, kuid märkimisväärselt, kui okskarbasepiini manustatakse koos söögiga.

Jaotumine

MHD jaotusruumala on 49 liitrit. Umbes 40% MHD-st seondub plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Terapeutiliselt olulises vahemikus ei sõltu valkudega seondumise määr kontsentratsioonist seerumis.

Okskarbasepiin

ja MHD ei seonu alfa-1-happe-glükoproteiiniga. Okskarbasepiin ja selle aktiivne metaboliit (MHD) läbivad platsenta. Ühel juhul olid kontsentratsioonid loote ja ema plasmas võrdsed.

Biotransformatsioon

Okskarbasepiin taandatakse tsütosoolsete maksaensüümide poolt kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks MHD-ks. MHD metaboliseerub edasi konjugeerumise teel glükuroonhappega. Väike osa (4%) annusest oksüdeeritakse inaktiivseks metaboliidiks (10,11-dihüdroksüderivaadiks, DHD).

Eritumine

Enam kui 95% okskarbasepiini manustatud annusest eritub organismist uriiniga valdavalt metaboliitidena ja vaid 1% ulatuses muutumatult. Alla 4% manustatud annusest eritub sapiga. Umbes 80% annusest eritub uriiniga kas MHD glükuroniididena (49%) või muutumatu MHD-na (27%), umbes 3% inaktiivse DHD-na ja 13% okskarbasepiini konjugaatidena.

Okskarbasepiin elimineerub plasmast kiiresti, selle poolväärtusaeg on 1,3...2,3 h. MHD poolväärtusaeg plasmas on $9,3 \pm 1,8$ h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Okskarbasepiini manustamisel 2 korda ööpäevas saabub MHD püsiv kontsentratsioon plasmas 2...3 päeva jooksul. Ööpäevase annuse vahemikus 300...2400 mg on MHD farmakokineetilised näitajad lineaarses sõltuvuses annusest.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Okskarbasepiini ja MHD farmakokineetikat ja metabolismi on võrreldud pärast 900 mg ühekordset suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele ja maksapuudulikkusega patsientidele. Kerge kuni mõõdukas maksapuudulikkus ei mõjutanud okskarbasepiini ja MHD farmakokineetikat. Uuringuid raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole tehtud.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kreatiiniini kliirensi ja MHD renaalse kliirensi vahel on lineaarne sõltuvus. 300 mg okskarbasepiini ühekordsel manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiiniini kliirens < 30 ml/min) pikeneb MHD eliminatsiooni poolväärtusaeg kuni 19 tunni võrra ning AUC suureneb kaks korda.

Lapsed

Pärast 5 või 15 mg/kg okskarbasepiini ühekordset annustamist olid 2...5-aastastel lastel MHD vastavad AUC väärtused 30% madalamad kui 6...12-aastastel lastel. Lastel on MHD eliminatsiooni poolväärtusaeg (5...9 h) 10...50% lühem kui täiskasvanutel (10 h).

Rasedus

Rasedusaegsete füsioloogiliste muutuste tõttu võib raseduse jooksul (MHD) kontsentratsioon plasmas järk-järgult väheneda (vt lõik 4.6).

Eakad patsiendid

Pärast ühekordset (300 mg) ja korduvat (600 mg/ööpäevas) okskarbasepiini manustamist eakatele (60...82-aastased) vabatahtlikele olid MHD maksimaalne kontsentratsioon plasmas ja AUC väärtused 30...60% kõrgemad kui noortel (18...32-aastased) vabatahtlikel. Selle vahe põhjuseks on vanusest tingitud kreatiniini kliirensi erinevus noortel ja eakatel. Spetsiaalseid annustamise soovitusi eakatel ei ole, kuna ravimi annustamine on individuaalne.

Sugu

Lastel, täiskasvanutel ega eakatel ei ole täheldatud soost tingitud farmakokineetilisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, ohutuslase farmakoloogia ja genotoksilisuse uuringutel baseeruvate prekliiniliste ohutusandmete põhjal ei näidanud okskarbasepiin ega tema aktiivne metaboliit (monohüdroksüderivaat, MHD) kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes ilmnas nefrotoksilisus rottidel, kuid seda ei täheldatud koertel ega hiirtel. Kuna pole andmeid nefrotoksilisuse kohta patsientidel, jääb rottidel täheldatud toime kliiniline tähtsus ebaselgeks.

Immuunstimulatsiooni testid hiirtel näitasid, et MHD (ja vähemal määral okskarbasepiin) võivad esile kutsuda hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioone.

Loomkatsetes ilmnasid emasloomale toksilistes annustes loote surma sagenemine ning mõningane antenataalne ja/või postnataalne kasvu aeglustumine. Ühes kaheksast okskarbasepiini või tema aktiivse metaboliidiga (MHD) läbi viidud embrüotoksilisuse uuringust ilmnas emasloomale toksilistes annustes loote väärarengute sagenemine rottidel (vt lõik 4.6).

Kartsinogeensuse uuringutes saenes katseloomadel maksa- (rotid ja hiired), testiste- ja emasloomade genitaaltrakti granulaarrakkude (rotid) kasvajate esinemissagedus. Maksakasvajate esinemine oli ilmselt maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni tulemus; selline indutseeriv efekt on okskarbasepiiniga ravitud patsientidel väike või puudub, kuigi seda ei saa täielikult välistada. Testiste kasvajaid võib esile kutsuda luteiniseeriva hormooni kontsentratsiooni suurenemine. Kuna taolist suurenemist inimestel ei esine, ei ole nende kasvajate tekkimine ilmselt kliiniliselt oluline.

Kartsinogeensuse uuringus rottidel MHD-ga täheldati emasloomadel annusest sõltuvat genitaaltrakti granulaarse rakkude (emakakaela ja tupe) kasvajate esinemissageduse tõusu. Need toimed ilmnasid eeldatava kliinilise ekspositsiooniga võrreldavates annustes, kuid kasvajate tekkemehhanismi pole kindlaks tehtud. Seega on ka antud kasvajate kliiniline tähendus ebaselge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos, tärglise naatriumglükolaat, magneesiumstearaat, riboflaviin, ammoniummetakrülaatkopolümeer (tüüp B)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenist plasttopsid lastekindla keeratava polüpropüleenist korgiga ja niiskust imava silikageeliga
300 mg / 600 mg tabletid, 50 ja 100 tk pakendis

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

APYDAN 300 MG: 259799 APYDAN 600 MG: 259899

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014