

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

APYDAN 300 mg, tabletid

APYDAN 600 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Apydan 300 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 300 mg okskarbasepiini.

Apydan 600 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 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 monoterapiiana 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 monoterapiiana 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 osutada vajalikuks vähendada teis(t)e ravimi(te) annust ja/või suurendada Apydan'i annust aeglasemalt (vt lõik 4.5).

### **Ravimi terapeutiline jälgimine**

Okskarbasepiini terapeutiline toime avaldub peamiselt tema aktiivse metaboliidi 10-monohüdroksüderivaat (MHD) kaudu (vt lõik 5).

Okskarbasepiini või MHD plasmakontsentratsiooni jälgimine ei ole tavaliselt põhjendatud. Sellele vaatamata võib Apydan-ravi ajal kaaluda MHD plasmakontsentratsiooni jälgimist, et välistada sobimatust või ka situatsioonides, kus on oodata muutusi MHD kliirensis, sealhulgas:

- neerufunktsiooni muutus (vt *Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*)
- rasedus (vt lõigud 4.6 ja 5)
- samaaegne kasutamine maksaensüüme indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5)

Kui tekib mõni neist olukordadest, siis Apydan'i annust tuleb kohandada nii (põhineb plasmakontsentratsiooni mõõtmisel 2-4 tunni jooksul peale annustamist), et maksimaalne MHD plasmakontsentratsioon ei ületaks 35 mg/l.

### Täiskasvanud ja eakad patsiendid

#### *Monoteraapia*

#### **Soovitatav algannus**

Soovitatav algannus on 600 mg (8...10 mg/kg) ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks.

#### **Säilitusannus**

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 epilepsiavastastelt ravimitelt Apydan-monoteraapiale raskesti alluvate patsientide puhul oli efektiivseks annuseks 2400 mg.

#### **Maksimaalne soovitatav annus**

Haigla tingimustes on ööpäevast annust suurendatud 2400 mg-ni 48 tunni jooksul.

#### *Kombineeritud ravi*

#### **Soovitatav algannus**

Soovitatav algannus on 600 mg (8...10 mg/kg) ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks.

#### **Säilitusannus**

Terapeutiline toime saabub 600...2400 mg manustamisel ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada maksimaalselt 600 mg kaupa nädalase intervalliga kuni soovitud toime saabumiseni.

#### **Maksimaalne soovitatav annus**

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 (üle 65 aasta)

Eakatele puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused, sest terapeutiline annus tuleb kohandada individuaalselt. Neerupuudulikkusega eakatel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) on annuse kohandamine soovitatav (vt ka *Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*).

Hüponatreemia riskiga patsientidel on vajalik naatriumitaseme hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

#### 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).

### Lapsed

#### **Soovitav algannus**

Monoteraapiana või kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega on algannuseks 8...10 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks üksikannuseks.

#### **Säilitusannus**

Kombinatsioonravis on säilitusannuse eesmärgiks 30...46 mg/kg ööpäevas ning see tuleb saavutada kahe nädala jooksul. Kombinatsioonravi uuringutes on terapeutiline toime saavutatud keskmise säilitusannusega ligikaudu 30 mg/kg ööpäevas.

#### **Maksimaalne soovitatav annus**

Vajadusel võib ööpäevast algannust suurendada maksimaalselt 10 mg/kg/ööpäevas kaupa nädalase intervalliga maksimaalselt kuni 46 mg/kg/ööpäevas kuni soovitud toime saabumiseni (vt lõik 5.2).

Apydan on soovitatav lastele alates 6. eluaastast. Ohutust ja efektiivsust on hinnatud kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis hõlmas ligikaudu 230 last vanuses 1 elukuust kuni 6 aastani. Apydan ei ole soovitatav lastele vanuses alla 6 eluaasta, sest selle ohutus ja efektiivsus ei ole piisavalt tõestatud.

Kõik annustamissoovitused (täiskasvanud, eakad ja lapsed) põhinevad annustele, mis on uuritud kõigile vanusegruppidele kliinilistes uuringutes. Vajadusel võib siiski kasutada madalamaid annuseid.

### 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, eslikarbasepiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt 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 okskarbasepiini 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 epilepsiavastaste 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 okskarbasepiini ravi kohe lõpetada. Ravi katkestamisel ülitundlikkusreaktsiooni tõttu ei tohi ravi uuesti alustada (vt lõik 4.3).

### Nahareaktsioonid

Väga harva on seoses okskarbasepiini kasutamisega teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, kaasa arvatud Stevensi-Johnsoni 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 okskarbasepiini hakati uuesti kasutama. Kui patsiendil tekib okskarbasepiini kasutamisel tõsine nahareaktsioon, tuleks kaaluda okskarbasepiini ravi lõpetamist ja teise antiepileptilise ravimi väljakirjutamist.

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

Karbamasepiinravi 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 Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)/ toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). Okskarbasepiini keemiline struktuur sarnaneb karbamasepiini omale ning seega on võimalik, et HLA-B\*1502-positiivsetel inimestel on okskarbasepiiniga ravimisel samuti oht SJS tekkeks. Hanide (Hiina Hani dünastia järeltulijad) ja Tai päritolu populatsioonis on HLA-B\*1502 alleeli kandlus ligikaudu 10%. Enne karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega ravi alustamist tuleb nendesse etnilistesse rühmadesse kuuluvaid inimesi võimalusel selle alleeli suhtes skriinida. HLA-B\*1502 kandlusega patsientidel võib okskarbasepiiniga ravi alustada kui eeldatav kasu on suurem kui riskist tulenev võimalik kahju.

HLA-B\*1502 alleeli esindatuset 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.

Siin nimetatud alleeli sagedused näitavad määratletud elanikkonnas alleeli kandvate kromosoomide osakaalu, st patsientide osakaalu, kes kannavad alleelikoopiat vähemalt ühel kromosoomil kahest (s.o. "kandesagedus"), mis on ligikaudu kaks korda suurem alleeli esinemissagedusest. Seetõttu patsientide osakaal, kes võivad olla riskigrupis, on alleeli esinemissagedusest ligi kaks korda suurem.

#### HLA-A\*3101 alleel Euroopa ja Jaapani populatsioonis

Osad tõendid viitavad, et HLA-A\*3101 alleel on seotud suurenenud riskiga karbamasepiinist tingitud nahakõrvaltoimete, näiteks SJS, TEN, DRESS-sündroomi (ravimlööbe 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 karbamasepiinist tingitud vähemtõsiste nahareaktsioonide esinemissagedust 5%-lt üldrahvastiku hulgas kuni 26%-le eurooplaste hulgas, kusjuures alleeli puudumine vähendab esinemissagedust 5%-lt 3,8%-le.

#### HLA-A\*3101 alleel – Teised rahvusrühmad

Selle alleeli sageduseks on hinnanguliselt vähem kui 5% enamusest Austraalia, Aasia, Aafrika ja Põhja-Ameerika elanikkonnast, mõningate eranditega vahemikus 5...12%. Sagedus üle 15% on hinnanguliselt mõnede Lõuna-Ameerika (Argentiina ja Brasiilia), Põhja-Ameerika (USA Navajo ja Sioux ja Mehhiko Sonora Seri) ja Lõuna-India (Tamili Nadu) etnilistes rühmades ning vahemikus 10...15% teiste sama regiooni etniliste rahvuste populatsioonides.

Siin nimetatud alleeli sagedused näitavad määratletud elanikkonnas alleeli kandvate kromosoomide osakaalu, st patsientide osakaalu, kes kannavad alleelikoopiat vähemalt ühel kromosoomil kahest (s.o. "kandesagedus"), on ligikaudu kaks korda suurem alleeli esinemissagedusest. Seetõttu patsientide osakaal, kes võivad olla riskigrupis, on alleeli esinemissagedusest ligi kaks korda suurem.

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

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

#### Geneetilise skriinimise piirangud

Geneetilise skriinimise tulemused ei tohi kunagi asendada asjakohast kliinilist valvsust ja patsiendi ravi. Paljudel aasia patsientidel, kes on HLA-B\*1502-positiivsed ja kes on saanud Apydan-ravi, ei teki

SJS/TEN ning mis tahes muudel erinevat etnilist päritolu HLA-B\*1502-negatiivsetel patsientidel võib tekkida SJS/TEN. Samuti paljudel HLA-A\*3101-positiivsetel patsientidel, kes on saanud Apydan-ravi, ei teki SJS, TEN, DRESS, AGEF või makulopapuloosne lööve ning mis tahes muudel erinevat etnilist päritolu HLA-A\*3101-negatiivsetel patsientidel võivad need rasked naha kõrvaltoimed ikkagi tekkida. Teiste võimalike tegurite rolli antiepileptiliste ravimite annuse, vastavuse, kaasuvate ravimite, haiguste ja dermatoloogilise monitoorimise kohta nende raskete naha kõrvaltoimete tekkes ja suremuses ei ole uuritud.

#### Teave tervishoiutöötajatele

Kui testitakse HLA-B\*1502 alleeli olemasolu, siis on soovitatav kõrge resolutsiooniga "HLA-B\*1502 genotüüpiseerimine". Test on positiivne, kui leitakse kas üks või kaks HLA-B\*1502 alleeli ja negatiivne, kui HLA-B\*1502 alleeli ei leita. Samuti, kui testitakse HLA-A\*3101 alleeli olemasolu, siis on soovitatav kõrge resolutsiooniga "HLA-A\*3101 genotüüpiseerimine". Test on positiivne, kui leitakse kas üks või kaks HLA-A\*3101 alleeli ja negatiivne, kui HLA-A\*3101 alleeli ei leita.

#### Krambihoogude süvenemine

Apydan'iga on teatatud krambihoogude süvenemisest. Peamiselt on süvenemise risk lastel, kuid seda võib esineda ka täiskasvanutel. Krambihoogude süvenemise korral tuleb Apydan-ravi katkestada.

#### Hüponatreemia

Kuni 2,7%-l okskarbasepiini 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 okskarbasepiini annuse vähendamisel, ravi lõpetamisel või konservatiivse ravi rakendamisel, nt tarvitatava vedeliku vähendamisel. Enne okskarbasepiini 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).

#### Hüpotüreoidism

Hüpotüreoidism on okskarbasepiini kõrvaltoime („aeg-ajalt“ sagedusega, vt lõik 4.8). Arvestades kilpnäärme hormoonide olulisust lapse sünnijärgses arengus, on soovitatav lastel kilpnäärme funktsiooni Apydan-ravi ajal jälgida.

#### 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

### Maksafunktsioon

Väga harva on okskarbasepiini raviga seostatud hepatiidi tekkimist. Hepatiidi kahtlusel on soovitatav okskarbasepiini ravi lõpetada. Raske maksapuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Neerufunktsioon

Neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsiente tuleb Apydan'iga ravida ettevaatusega, eriti ravi algannuse määramisel ning annuse ülestiitrimisel.

### Hematoloogilised reaktsioonid

Harva on turuletulekujärgselt teatatud agranulotsütoosi, aplastilise aneemia ja pantsütopeeniat juhtudest (vt lõik 4.8). Nende juhtude väikese arvu ning mitmete täiendavate tegurite (nt kaasnevad haigused, samaaegselt kasutatavad ravimid) tõttu ei ole otsesest põhjuslikku seost kindlaks tehtud.

Okskarbasepiini ravi tuleb katkestada kui ilmnevad olulised luuüdi depressiooni tunnused.

### Hormonaalsed kontratseptiivid

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

### Alkohol

Alkoholi tarvitamine okskarbasepiini ravi ajal võib suurendada ravimi sedatiivset toimet.

### Ravi lõpetamine

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

### Apydan sisaldab naatriumi

Apydan sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **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 immunosupressantide (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. Okskarbasepiini ravi lõpetamisel võib osutada vajalikuks nende ravimite annuse vähendamine.

### Hormonaalsed kontratseptiivid

Okskarbasepiin mõjustab nende kahte toimeainet - etinüülöstradioli (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 soovitatud 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) inhibeerivad 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 epilepsiavastaste ravimite kohta). Sellisel juhul võib olla vajalik fenütoiini annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

#### Epilepsiavastased ja ensüüme indutseerivad ravimid

Kliinilistes uuringutes on hinnatud okskarbasepiini ja teiste epilepsiavastaste 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 epilepsiavastaste 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	Ei mõjuta	Ei mõjuta
Fenobarbitaal	14...15% tõus	30...31% langus
Fenotüiin	0...40% tõus	29...35% langus
Valproehape	Ei mõjuta	0...18% langus

Tsitokroom P450 ensüümide tugevad indutseerijad, nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal langetavad täiskasvanutel MHD kontsentratsiooni plasmas/seerumis (29...49%). Koosmanustamisel mõne eespool nimetatud ensüüme indutseeriva epilepsiavastase ravimiga tõusis MHD kliirens 4...12 aastastel lastel ligikaudu 35% võrreldes monoteerapiaga. 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 epilepsiavastast ravimit manustatakse koos okskarbasepiiniga, võib vajalikuks osutada 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 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised ja rasedumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada Apydan-ravi ajal ülitõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid (soovitatavalt mittehormonaalsed, näiteks emakasisene vahend).

Apydan võib vähendada suukaudsete rasedumisvastaste ravimite toimet, mis sisaldavad etüüülöstradioli ja levonorgestreeli (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

## Rasedus

### *Üldised riskid, mis on seotud epilepsia ning epilepsiavastaste ravimitega*

Epilepsiaga naiste lastel on vääringute oht kaks kuni kolm korda suurem kui on üldpopulatsiooni keskmine (3%). Sagedasemad vääringud, mida on täheldatud okskarbasepiini kasutamise ajal, olid vatsakeste vaheseina defekt, vatsakeste ja kodade vaheseina defekt, suulaelõhe koos huulelõhega, Downi sündroom, düsplastiline puus (nii ühe- kui kahepoolne), tuberoosne sklerroos ja kõrva vääringud.

Põhja-Ameerika rasedusregistri andmete kohaselt oli naiste hulgas, kes said okskarbasepiini esimesel trimestril, sünnijärgse 12 nädala jooksul diagnoositud tõsiste vääringute, defineeritud kui kirurgiliselt, meditsiiniliselt või kosmeetiliselt olulised struktuuralsed ebanormaalsused, esinemissagedus 2,0% (95% CI 0,6...5,1%). Võrreldes naistega, kes ei saanud epilepsiavastast ravi, on okskarbasepiini saanud naistel vääringu tekke suhteline risk 1,6 (95% CI 0,46...5,7). Ravi saanud populatsioonis on täheldatud vääringute sagenemist polüteraapia puhul, siiski pole kindlaks tehtud, kui suurel määral on vääringute 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. Okskarbasepiiniga raseduse ajal kokku puutunud laste närvisüsteemi arenguhäirete riskiga seotud uuringutulemused on vastuolulised ja riski ei saa välistada. Loomkatsetes suurenes emasloomale toksiliste annuste kasutamisel loote suremus, arengupeatus ja vääringute esinemine (vt lõik 5.3).

Kui naine rasestub okskarbasepiini ravi ajal, kavatseb rasestuda või kui raseduse ajal tekib vajadus ravi alustada, tuleb hoolikalt kaaluda ravi kasu ja loote vääringute riski vahetõrka. 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 vääringute suurenenud riskist ning võimaldada antenataalsed uuringud. Raseduse ajal ei tohi efektiivset epilepsiavastast okskarbasepiini 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 vääringuid. 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 hüpokaltseemiat, 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.

Piiratud andmed näitavad, et rinnaga toidetavate imikute MHD plasmakontsentratsioonid on 0,2...0,8 µg/ml, mis vastab kuni 5% ema MHD plasmakontsentratsioonist. Kuigi kokkupuude näib olevat väike, ei saa välistada ohtu imikule. Seetõttu tuleb Apydan'i kasutamise ajal rinnaga toitmisel võtta arvesse nii imetamisest saadavat kasu kui võimalikku kõrvaltoimete riski imikule. Kui imikut toidetakse rinnaga, tuleb teda jälgida selliste kõrvaltoimete osas nagu unisus ja vähene kaalutõus.



## Fertiilsus

Puuduvad andmed toime kohta inimeste fertiilsusele.

Okskarbasepiin ega MHD annustes vastavalt kuni 150 ja 450 mg/kg/ööpäevas ei avaldanud mõju kummastki soost rottide fertiilsusele. Siiski häirus emaste rottide indlustsükkel ning vähenes kollaskehade, implantatsioonide ja elusloodete arv suurima MHD annuse korral.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Apydan mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Okskarbasepiin võib põhjustada uimasust, unisust, diploopiat, hägust nägemist, nägemishäireid, hüponatreemiat ja teadvuse häireid (vt lõik 4.8), eeskätt ravi alguses või annuse kohandamisel (sagedamini ülestitrimise ajal). Patsiente tuleb informeerida, et ravi võib mõjutada nende füüsilist ja/või vaimset võimekust, mis on vajalik auto juhtimiseks ja masinatega töötamiseks.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Ohutusprofiil põhineb okskarbasepiiniga seotud kõrvaltoimete andmetel kliinilistest uuringutest. Lisaks on arvesse võetud ka kliiniliselt olulisi teateid patsiendiprogrammidest (*named patient programs*) ja turuletulekujärgsest kogemusest.

### Kõrvaltoimete tabel

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
Harv:	luuüdi depressioon, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia
Väga harv:	trombotsütopeenia

### Immuunsüsteemi häired

Harv:	anafülaktilised reaktsioonid
Väga harv:	ülitundlikkus*
Teadmata:	allergilised ristreaktsioonid teiste antiepileptikumidega

### Endokriinsüsteemi häired

Sage:	kehakaalu tõus
Aeg-ajalt:	hüpotüreoidism

### Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage:	hüponatreemia
Harv:	ADH sekretsiooni kõrvalekaldest tingitud sündroom (sümptomitena: letargia, iiveldus, pearinglus, (vere)seerumi osmolaalsuse vähenemine, oksendamine, peavalu, segasusseisund või teised neuroloogilised nähud ja sümptomid)

### 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, kõnehäired, sealhulgas düsartria (sagedamini Apydan'i annuse ülestiitrimisel)  
Teadmata: eelnevalt esinenud krambihoogude 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

Aeg-ajalt: 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

Väga harv: hepatiit

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, alopeetsia, akne  
Aeg-ajalt: nõgestõbi  
Harv: ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), akuutne generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)  
Väga harv: angioödeem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyell'i sündroom), multiformne erüteem

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv: luu mineraalse tiheduse vähenemine, osteopeenia, osteoporoos ja luumurrud patsientidel, kes saavad okskarbasepiiniga pikaajalist ravi; okskarbasepiini toimemehhanism luukoe ainevahetusele ei ole teada.  
Väga harv: süsteemne erütematoosne luupus

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus  
Sage: astenia

#### Uuringud

Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus  
Harv: türoksiini sisalduse langus (kliiniline olulisus ebaselge)

#### Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Aeg-ajalt: kukumine

#### Teatud kõrvaltoimete kirjeldus

\*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 liigeste turse, müalgia, artralgia), närvisüsteem (nt hepaatiline entsefalopaatia), neerud (nt proteiinuuria, interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus), kopsud (nt düspnoe, kopsuturse, astma, bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit),

angioödeem.

† Kuni 2,7% okskarbasepiiniga ravi saanud patsientidest langes seerumi naatriumisaldus alla 125 mmol/l esinemissagedusega „sage“ (vt lõik 4.4). Enamusel juhtudest on hüponatreemia asümptomaatiline ega vaja ravi kohaldamist.

Väga harva on teatatud hüponatreemiast, mis on seotud sümptomitega nagu krambid, entsefalopaatia, teadvuse hägusus, segasusseisund (vt ka teisi kõrvaltoimeid lõigust „Närvisüsteemi häired“), nägemise häired (nt nägemise ähmastumine), hüpoteireoidism, oksendamine ja iiveldus.

Madal seerumi naatriumisaldus tekkis enamasti okskarbasepiini 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).

### Lapsed

Üldiselt oli ohutusprofiil lastel sarnane täiskasvanute omaga (vt lõik 5.1).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

On teatatud üksikutest üleannustamise juhtumitest. Maksimaalne võetud annus oli umbes 48 000 mg. Kõik patsiendid paranesid pärast sümptomaatilist ravi.

Üleannustamise sümptomid on:

Elektrolüütide ja vedelikutasakaalu häired: hüponatreemia.

Silma kahjustused: diploopia, mioos, hägune nägemine.

Seedetrakti häired: iiveldus, oksendamine, hüperkineesia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: väsimus.

Uuringud: hingamise depressioon, QTc intervalli pikenemine.

Närvisüsteemi häired: uimasus ja unisus, pearinglus, ataksia ja nüstagm, treemor, koordinatsioonihäired (ebanormaalne koordinatsioon), krambid, peavalu, kooma, teadvuse kadu, düskineesia.

Psühhiaatrilised häired: agressiivsus, agitatsioon, segasusseisund.

Vaskulaarsed häired: hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: düspnoe.

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: epilepsiavastased ained, 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 voltaažsõltuvate 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.

### Lapsed

Kaks randomiseeritud, pimendatud hindamisega annusekontrolliga efektiivsusuuringut (uuring 2339 ja uuring 2340) viidi läbi lastel vanuses 1 kuu kuni 17 aastat (n = 31 last vanuses 6 kuni 17 aastat; n = 189 last vanuses kuni 6 aastat). Lisaks viidi läbi mitu lapsi kaasanud avatud uuringut. Üldiselt oli okskarbasepiini ohutusprofiil noorematel lastel (alla 6-aastased) sarnane vanemate laste omaga (6-aastased ja vanemad). Siiski täheldati mõnes uuringus nooremate laste (alla 4-aastased) ja vanemate laste (4-aastased ja vanemad) vahel enam kui 5-kordset erinevust krampihoogudega (vastavalt 7,9% vs 1,0%) ja epileptilise staatusega (vastavalt 5% vs 1%) patsientide osakaalus.

## **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*

Kreatiniini kliirensi ja MHD renaalise kliirensi vahel on lineaarne sõltuvus. 300 mg okskarbasepiini ühekordset manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiniini 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, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud okskarbasepiini ega tema aktiivse metaboliidi (monohüdroksüderivaat, MHD) kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes ilmnis nefrotoksilisus rottidel, kuid seda ei täheldatud koertel ega hiirtel.

#### Immuuntoksilisus

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

#### Mutageensus

Okskarbasepiin suurendas viiest bakteritüvest ühes mutatsioonide esinemissagedust ühes *in vitro* Ames'i katses ilma metaboolse aktivatsioonita. Okskarbasepiin ja MHD suurendasid *in vitro* katses ilma metaboolse aktivatsioonita kromosoomaberratsioonide ja/või polüploidisuse esinemist hiina hamstri munasarjades. MHD andis negatiivse vastuse Ames'i katses ning okskarbasepiin ega MHD ei näidanud *in vitro* mutageenset ega klastogeenset toimet V79 hiina hamstri rakkudele. Okskarbasepiin ja MHD andsid negatiivse vastuse klastogeense ja aneugeense toime (mikrotuumade teke) *in vivo* uuringus roti luuüdis.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Näriliste ja küülikute reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnisid emasloomale toksilistes annustes loote surma sagenemine ning mõningane antenataalse ja/või postnataalse kasvu aeglustumine. Ühes kaheksast okskarbasepiini või tema aktiivse metaboliidiga (MHD) läbi viidud embrüotoksilisuse uuringust ilmnis emasloomale toksilistes annustes loote väärearengute sagenemine rottidel (vt lõik 4.6). Andmed kõikidest loomadel tehtud uuringutest viitavad okskarbasepiini vähesele teratogeensele potentsiaalile kasutatuna inimestele olulistes annustes. Siiski ei ole loomadel tehtud uuringute tulemused piisavad välistamiseks okskarbasepiini teratogeenset toimet.

#### Kartsinogeensus

Kartsinogeensuse uuringutes sages katseloomadel maksa- (rotid ja hiired), testiste- ja emasloomade genitaaltrakti granulaarrakkude (rotid) kasvujate 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 granulaarsete rakkude (emakakaela ja tupe) kasvajate esinemissageduse tõusu. Need toimed ilmsesid eeldatava kliinilise ekspositsiooniga võrreldavates annustes. Nende kasvajate tekkemehhanismi pole täielikult kindlaks tehtud, kuid see võib olla seotud rottidele omase kõrgema östradiooli tasemega. Seega on antud kasvajate kliiniline tähendus ebaselge.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

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

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **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**

Juuli 2022