

---

# RISKINHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

## OXCARBAZEPIN ORION 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

## OXCARBAZEPIN ORION 300 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

## OXCARBAZEPIN ORION 600 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

### ORION CORPORATION

**PÄIVÄMÄÄRÄ: 24-04-2013, VERSIO 3.0**

---

## **VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot**

### **VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä**

Epilepsia on yleinen neurologinen häiriö. Yksilöllinen riski saada epilepsia koko elämän aikana on 3–5 %. Riski on suurin vastasyntyneillä, lapsilla ja iäkkäillä. Epilepsian ilmaantuvuus maailman eri väestöissä on noin 0,3–0,5 %, ja sen esiintyvyydeksi on arvioitu 5–10 tapausta 1 000:tta ihmistä kohti.

Kansainvälinen epilepsialiitto ILAE (International League Against Epilepsy) ja epilepsialiittojen kansainvälinen kattojärjestö IBE (International Bureau for Epilepsy) ovat ehdottaneet epileptiselle kohtaukselle ja epilepsialle seuraavia määritelmiä: "Epileptinen kohtaus on aivotoiminnan ohimenevä häiriö, joka johtuu hermosolujen poikkeavasta, liiallisesta tai synkronoituneesta toiminnasta aivoissa. Epilepsia on aivojen toimintahäiriö, jossa henkilöllä on pysyvä taipumus saada epileptisiä kohtauksia ja joka voi aiheuttaa neurologisia, kognitiivisen, psyykkisen tai sosiaalisen toimintakyvyn häiriöitä. Epilepsiadiagnoosin tekeminen edellyttää, että henkilö on saanut vähintään yhden epileptisen kohtauksen." (Fisher et al. 2005)

ILAE:n vuonna 1970 esittämässä kansainvälisessä luokituksessa pyrkimyksenä oli erottaa epileptiset kohtaukset ja epilepsian toisistaan. Näitä kahta nimitystä käytetään seuraavasti, joskin ero on toisinaan sattumanvarainen: epilepsiaa käytetään viitattaessa etiologiaan tai leesioon sijaintiin ja epileptistä kohtauksia viitattaessa ilmiön esiintymistiheyteen tai -olosuhteisiin liittyviin ominaisuuksiin (esimerkiksi orofaryngeaalinen epileptinen kohtaus, autonomisin oirein esiintyvä epileptinen kohtaus, hallusinatorisin oirein esiintyvä epileptinen kohtaus ja herätteen laukaisema epileptinen kohtaus).

Kohtausluokittelu otettiin käyttöön 1970-luvulla. Edistyneet menetelmät epileptisten kohtauksen tutkimiseksi ovat sittemmin yleistyneet, ja epilepsiapotilaan tehokas hoito edellyttää nykyisin kohtauksen tyyppin tarkkaa ja yksityiskohtaista luokittelua. Tästä syystä luokitusta uudistettiin vuonna 1981. Uuden yksinkertaisen luokittelujärjestelmän ongelmana oli se, että samalla potilaalla voi ilmetä erityyppisiä kohtauksia, joko yksittäin tai peräkkäin. Lisäksi kohtauksen luonne muuttuu usein ajan myötä. Nämä haasteet johtivat uuden, vuoden 1981 luokitusta tukevan luokitusjärjestelmän laatimiseen vuonna 1989. ILAE:n luokittelu- ja terminologiatyöryhmä (Commission on Classification and Terminology) laati vuonna 2001 ehdotuksen uudeksi diagnostiseksi apuvälineeksi, jonka avulla yksittäisiä potilaita voidaan kuvata käyttäen standardoituja termejä ja käsitteitä (Engel 2001).

ILAE:n kohtausluokitus on pääpiirteittäin seuraava:

Osittaisella (fokaalinen, paikallisalkuinen) epileptisellä kohtauksella tarkoitetaan kohtauksia, joissa hermosolujen purkaustoiminta tapahtuu yhdellä aivoalueella. Tällaiseen kohtaukseen

liittyvät ilmiöt riippuvat häiriön tapahtumapaikasta. Osittaisista kohtauksista käytettiin aiemmin nimitystä psykomotorinen epilepsia tai ohimolohkon epilepsia, mutta nämä nimitykset eivät ole synonyymisiä eikä niiden käyttöä suositella. Osittaiset kohtaukset voivat kehittyä toissijaisesti yleistyneiksi kohtauksiksi, jos häiriö leviää kaikkialle aivoihin.

Yleistyneille kohtauksille on tyypillistä, että aivosähkötoiminta häiriintyy yhtäaikaaisesti molemmissa aivopuoliskoissa. Alaluokat määritellään sen perusteella, millaisia kouristuksia kohtauksen aikana ilmenee tai ei ilmene.

Osittaisiin ja yleistyneisiin epilepsioihin on sovellettu myös kohtausten luokittelua idiopaattisiin, symptomaattisiin (kohtauksen taustalla on todettavissa oleva häiriö) tai kryptogeenisiin (kohtausten tiedetään tai epäillään olevan symptomaattisia, mutta aiheuttaja ei ole tiedossa) kohtauksiin.

Kolmas luokittelematon kategoria kattaa epäspesifit epilepsiat ja epileptiset oireet.

Spesifisiin oireyhtymiin kuuluvat kuumekouristukset ja muut tilat, joissa kohtaukset liittyvät johonkin tiettyyn tilanteeseen.

Kohtaustyyppin mukaisen luokittelun on esitetty olevan hyödyllisintä epilepsialääkettä valittaessa, kun taas oireenmukaisesta luokittelusta on enemmän hyötyä hoitostrategiaa valittaessa ja pitkän aikavälin ennustettaessa arvioitaessa.

Yksittäinen kohtaaus ei merkitse epilepsiaa eikä siksi yleensä vaadi välitöntä epilepsialääkitystä. Epilepsiahoitoa aloitettaessa on aina arvioitava sitä, ovatko uusien mahdollisten kohtausten riskit suuremmat kuin hoitoon liittyvät riskit.

Jos epilepsialääkitys aloitetaan liian aikaisin, potilas altistuu mahdollisesti turhaan lääkkeiden aiheuttamille haittavaikutukselle, ja virheellinen diagnoosi voi aiheuttaa sosiaalisia seurauksia, kuten ajokortin menettämisen.

Tästä huolimatta on otettava myös huomioon, mitä seurauksia hoidon lykkäämisellä voi olla. Pakottavimmat syyt hoidon aloitukselle ovat potilaan tai muiden ihmisten riski loukkaantua kohtauksen aikana sekä hoitamattoman epilepsian psykososiaaliset seuraukset, kuten itsetunnon heikkeneminen, ahdistuneisuus ja arkielämän ja työnteon ongelmat.

Kun hoitopäätös on tehty, epilepsialääke valitaan pääasiassa sen mukaan, miten hyvin se estää tietyntyyppisiä kohtauksia ja millaisia haittavaikutuksia sillä voi olla. Monoterapia on suositeltavampaa kuin monilääkehoito, ja siksi hoito aloitetaan yhdellä lääkkeellä. Annosta nostetaan vähitellen, kunnes oireet saadaan hallintaan tai potilas ei enää siedä haittavaikutuksia. Okskarbatsepiinia suositellaan lisähoidoksi tai ainoaksi hoidoksi aikuisten ja lasten osittaisen kohtausten hoitoon (Wheless et al. 2007, Karceski et al. 2005).

## **VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä**

Epilepsialääkkeiden vaikuttavuudesta ja tehokkuudesta epileptisten oireiden ja oireyhtymien alkuvaiheen yksilääkehoitona saatua tutkimusnäyttöä koskevassa päivitetystä katsauksessaan (Glaser et al., 2013). ILAE toteaa karbamatsepiinin, levetirasetaamin, fenytoiinin ja tsonisamidin olevan vakiintuneita hoitoja (A-tason näyttö) alkuvaiheen yksilääkehoitona aikuisille, joilla on äskettäin todettuja tai hoitamattomia osittaisia kohtauksia; valproaatti on todennäköisesti (B-taso) vaikuttava/tehokas; gabapentiini, lamotrigiini, rbatsepiini, fenobarbitaali, topiramaatti ja vigabatriini ovat mahdollisesti (C-taso) vaikuttavia/tehokkaita ja klonatsepaami ja primidoni potentiaalisesti (D-taso) vaikuttavia/tehokkaita.

Lasten hoidossa okskarbatsepiini on vakiintunut hoito (taso A) alkuvaiheen yksilääkehoitona lapsille, joilla on äskettäin todettuja tai hoitamattomia osittaisia kohtauksia; karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, topiramaatti, valproaatti ja vigabatriini ovat mahdollisesti vaikuttavia/tehokkaita (taso C); klobatseami,

klonatsepaami, lamotrigiini ja tsonisamidi ovat potentiaalisesti (taso D) vaikuttavia/tehokkaita (Glaser et al., 2013).

### **VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta**

Ei oleellinen.

### **VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista**

#### **Tärkeät tunnistetut riskit**

<b>Riski</b>	<b>Mitä tiedetään</b>	<b>Ehkäistävyys</b>
Yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot)	<p>Yliherkkyysoireita, kuten huulten, silmäluomien, kasvojen, kurkun ja suun turvotus tai äkilliset hengitysvaikeudet, kuume, johon liittyy rauhasurvotusta, ihottumaa tai ihon rakkulointia, on ilmoitettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.</p> <p>Tapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka ottivat ensimmäisen okskarbatsepiiniannoksen tai sitä seuraavia annoksia. Noin 25–30 % potilaista, joilla on ollut yliherkkyysoireita karbamatsepiinille, voi saada yliherkkyysoireiden (esim. vakavan ihoreaktion) okskarbatsepiinin käytöstä.</p>	Jos potilaalla ilmenee näitä reaktioita okskarbatsepiiniannoksen jälkeen, lääkitys on lopetettava ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

<p>Vakavat ihoreaktiot, myös Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja eryteema multiforme</p>	<p>Vakavia ihoreaktioita on raportoitu harvoin okskarbatsepiinin yhteydessä. HLA-B*1502-alleelin (eräänlainen antigeeni, jota esiintyy tietyissä soluissa) on osoitettu liittyvän vahvasti vakavan ihoreaktion, Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevilla potilailla.</p> <p>Myös toiseen HLA-alleeliin (HLA-A*3101) liittyy lisääntynyt riski japanilaisissa väestöissä.</p>	<p>Potilaat, joille tulee ihoreaktioita okskarbatsepiinista, on tutkittava nopeasti, ja okskarbatsepiinihoito on lopetettava. Okskarbatsepiinin korvaamista jollakin toisella antiepileptisellä lääkityksellä on harkittava kohtausten estämiseksi.</p> <p>Kiinalaista tai thaimaalaista alkuperää olevat sekä tiettyihin muihin aasialaisväestöihin kuuluvat potilaat on testattava HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisella vaikuttavalla aineella, mikäli mahdollista.</p> <p>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.</p>
<p>Luuydinsuppressio</p>	<p>Luuydinsuppressiota on ilmoitettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Luuydinsuppressio pienentää valkoisten verisolujen ja punasolujen määrää.</p>	<p>Valmisteen käytön lopettamista on harkittava, jos potilaalle kehittyy merkitsevän luuydinsuppression merkkejä.</p>

<p>Hyponatremia (veren pieni natriumpitoisuus)</p>	<p>Seerumin natriumpitoisuuksia, jotka eivät edellytä hoidon muuttamista, on todettu enimmillään 2,7 %:lla okskarbatsepiinihoitoa saaneista potilaista. Pitoisuudet ovat harvoin kliinisesti merkitseviä.</p>	<p>Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus osoittaa, että seerumin natriumpitoisuus normaalistui, kun okskarbatsepiiniannosta pienennettiin, okskarbatsepiinihoito keskeytettiin tai potilasta hoidettiin konservatiivisesti (esim. nesterajoituksin). Jos potilaalla on ennestään munuaisvikaan liittyvä seerumin pieni natriumpitoisuus tai jos potilas saa seerumin natriumpitoisuutta pienentävää lääkitystä (esim. diureetteja, desmopressiinia) ja tulehduskipulääkkeitä (esim. indometasiinia), seerumin natriumpitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista.</p>
--	---	--

### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
<p>Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen</p>	<p>Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä suurenemista. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä okskarbatsepiinin takia suurentuneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois.</p>
<p>Teratogeeninen potentiaali (synnynnäiset epämuodostumat)</p>	<p>Epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä epämuodostumien esiintyvyyden on osoitettu olevan 2–3 kertaa suurempi kuin muulla väestöllä, jolla se on noin 3 %:n luokkaa. Lääkitystä saaneella väestöllä epämuodostumien lisääntymistä on havaittu moniterapiassa; sitä, missä määrin hoidolla ja/tai sairaudella on tähän osuutta, ei kuitenkaan ole selvitetty. Kliiniset tiedot raskauden aikaisesta altistuksesta ovat vielä riittämättömät arvioitaessa okskarbatsepiinin mahdollista teratogeenisuutta. Eläintutkimuksissa, joissa tiineille naaraille annettiin hyvin suuria annoksia (toksinen annostaso), todettiin lisääntynyttä alkiokuolleisuutta, viivästynyttä kasvua ja epämuodostumia.</p>
<p>Rabdomyolyyysi (lihaskudoksen hajoaminen)</p>	<p>Monen muun epilepsialääkkeen (kuten fenytosiinin, lamotrigiinin ja valproiinihapon) käytön yhteydessä on ilmoitettu lihasten hajoamista. Vaikka tapauksia ei ole ilmoitettu okskarbatsepiinilla tehdyissä tutkimuksissa, rabdomyolyyysiä pidetään kuitenkin mahdollisena riskinä, koska sitä tiedetään ilmenevän joidenkin muiden epilepsialääkkeiden käytön yhteydessä.</p>
<p>Yhteisvaikutus valproaatin kanssa (yhteisvaikutus toisen epilepsialääkkeen kanssa)</p>	<p>Valproaatti on toinen epilepsian hoidossa käytettävä lääke. Epilepsia on tautitila, jonka hoitoon tarvitaan usein monilääkehoitoa eli hoitoa useammalla kuin yhdellä epilepsialääkkeellä. Tästä syystä okskarbatsepiinin ja muiden epilepsialääkkeiden mahdolliset yhteisvaikutukset ovat tärkeitä ja niitä on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Keskimääräisiin AUC- ja C<sub>min</sub>-arvoihin kohdistuvien</p>

Riski	Mitä tiedetään
	yhteisvaikutusten perusteella on havaittu, että kun valproaattia käytetään samanaikaisesti okskarbatsepiinin kanssa, okskarbatsepiinivalmisteen vaikuttavan aineen pitoisuus pienenee hieman (0–18 %). Tällä voi olla kliinistä merkitystä, koska se voi vähentää sitä okskarbatsepiinivalmisteen vaikuttavan aineen määrää, joka on käytettävissä antiepileptisen vaikutuksen aikaansaamiseen, ja näin ollen tehon säilyttäminen voi edellyttää annoksen muuttamista.
Yhteisvaikutukset SSRI-lääkkeiden ja amfetamiinin kanssa (yhteisvaikutukset tiettyjen masennuksen hoitoon käytettävien lääkkeiden ja amfetamiinin kanssa)	Masennuslääkkeet, mukaan lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), sekä stimulantit, kuten amfetamiinit, voivat alentaa kouristuskyynnystä ja estää epilepsialääkkeiden antiepileptistä vaikutusta, joten niitä on käytettävä varoen epilepsiapotilaille. Lisäksi koska SSRI-lääkkeet voivat myös pienentää seerumin natriumpitoisuutta (antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymän suurentuneen riskin vuoksi), samanaikaista SSRI-hoitoa ja okskarbatsepiinia saavia potilaita on seurattava erityisen huolellisesti, ja mainittua yhteisvaikutusta pidetään mahdollisena riskinä.
Yhteisvaikutukset antikoagulanttien kanssa (yhteisvaikutukset veren hyytymistä estävien lääkkeiden kanssa)	Edellisen sukupolven epilepsialääkkeiden, etenkin barbituraattien ja karbamatsepiinin, tiedetään stimuloivan antikoagulanttien (kuten varfariinin) metaboliaa, minkä takia näiden annosta on suurennettava. Okskarbatsepiiniannoksen 900 mg/vrk ei ole havaittu vaikuttavan varfariinin veren hyytymistä ehkäisevään vaikutukseen mutta yhteisvaikutusten mahdollisuutta suurilla annoksilla käytettäessä ei ole selvitetty. Jos barbituraatti- tai karbamatsepiinihoito lopetetaan tai siirrytään käyttämään muita epilepsialääkkeitä, joilla ei ole vaikutusta antikoagulantteihin, tilanne on erittäin vaarallinen. Tällöin hoidolla ei enää ole antikoagulantin metaboliaa kiihdyttävää vaikutusta, ja jollei antikoagulantin annosta pienennetä, potilaalla on vakava massiivisen verenvuodon riski. Tästä syystä yhteisvaikutusta pidetään mahdollisena riskinä.
Artralgia (nivelkipu)	Okskarbatsepiinin aiheuttaman allergisen reaktion seurauksena on hyvin harvoin ilmoitettu nivelkipua.
Dysartria (Puhe- ja ääntöhäiriö)	Puhe- ja ääntöhäiriötä sekä muita neurologisia oireita on ilmoitettu epilepsialääkkeiden pitkäkestoisen käytön yhteydessä. Okskarbatsepiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu muita hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, myös dysartriaa. Tästä syystä sitä pidetään mahdollisena riskinä.
Rintakipu	Joiden epilepsialääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu rintakipua. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi valproiinihappo, gabapentiini ja eslikarbatsepiini. Rintakipua ei ole tähän mennessä ilmoitettu okskarbatsepiinin käytön yhteydessä, mutta sitä pidetään kuitenkin mahdollisena riskinä.
Rokotuksen annon jälkeiset silmävaikutukset	Silmään kohdistuvia vaikutuksia, kuten kaksoiskuvia (diplopia), näön hämärtymistä ja näköhäiriötä on ilmoitettu yleisesti tai hyvin yleisesti okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Influenssarokotteen on osoitettu suurentavan okskarbatsepiinin kanssa samaan lääkeryhmään kuuluvan karbamatsepiinin pitoisuuksia ja siten mahdollisesti lisäävän haittavaikutuksia. Vaikka tätä vaikutusta ei ole ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, vastaavia tapahtumia voidaan odottaa annettaessa okskarbatsepiinia samanaikaisesti

Riski	Mitä tiedetään
	influenssarokotteen kanssa, ja niitä on pidettävä mahdollisena riskinä.

#### Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Raskaus	Epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä synnyttäneiden epämuodostumien esiintyvyyden on osoitettu olevan 2–3 kertaa suurempi kuin muulla väestöllä, jolla se on noin 3 %:n luokkaa. Lääkitystä saaneella väestöllä epämuodostumien lisääntymistä on havaittu moniterapiassa; sitä, missä määrin hoidolla ja/tai sairaudella on tähän osuutta, ei kuitenkaan ole selvitetty. Kliiniset tiedot raskauden aikaisesta altistuksesta ovat vielä riittämättömät arvioitaessa okskarbatsepiinin mahdollista haitallisuutta. Eläintutkimuksissa todettiin lisääntynyttä alkiokuolleisuutta, viivästynyttä kasvua ja epämuodostumia emolle toksisia annoksia käytettäessä.

#### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

#### VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeinen

Ei oleellinen.

#### VI.2.7 Yhteenveto riskinhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävimmät riskinhallintasuunnitelman päivitykset

Versio	Pvm	Turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Kommentti
v.1.0	28.9.2012	HLA-B*1502- ja HLA-A*3101-alleleihin mahdollisesti liittyvien ihoreaktioiden riski	
v.2.0	28.9.2012	Tunnistetut riskit: - yliherkkyys - vakavat ihoreaktiot, myös Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja eryteema multiforme - luuydinsuppressio	Turvallisuutta koskevia huolenaiheita on lisätty RMS:n ehdotusten (70 päivän alustavan arviointiläusannon perusteella, päivätty 20.2.2013) ja okskarbatsepiinin lääketieteellisen arvion mukaisesti. Lisäksi riskinhallintasuunnitelman (RMP) ulkoasu ja sisältö

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyponatremia</li> </ul> <p>Mahdolliset riskit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- itsetuhoajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen</li> <li>- teratogeeninen potentiaali</li> <li>- rabdomyolyyysi</li> <li>- yhteisvaikutukset valproaatin kanssa</li> <li>- yhteisvaikutukset SSRI-lääkkeiden ja amfetamiinin kanssa</li> <li>- yhteisvaikutukset antikoagulanttien kanssa</li> <li>- artralgia</li> <li>- dysartria</li> <li>- rintakipu</li> <li>- rokotuksen annon jälkeiset silmään kohdistuvat vaikutukset</li> </ul> <p>Puuttuvat tiedot</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- raskaus</li> </ul>	<p>on päivitetty EU:n uuden geneeristen lääkkeiden RMP:tä koskevan ohjeistuksen (<i>Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU for Generics</i>, EMA/717051/2012, 8.11.2012) mukaisesti. Ohjeistus perustuu lääketurvatoimintaa koskevaan ohjeistoon (<i>Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP</i>) moduuliin V, Riskinhallintajärjestelmät (EMA/838713/2011), päivätty 22.6.2012.</p>
--	--	--	---



---

## OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

**OXCARBAZEPIN ORION 150 MG FILMDRAGERAD TABLETT**

**OXCARBAZEPIN ORION 300 MG FILMDRAGERAD TABLETT**

**OXCARBAZEPIN ORION 600 MG FILMDRAGERAD TABLETT**

**ORION CORPORATION**

**DATUM: 24.04.2013, VERSION 3.0**

---

### **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

#### **VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst**

Epilepsi är en vanlig neurologisk sjukdom. Risken för att utveckla epilepsi under en människas livstid ligger mellan 3 % och 5 %. Nyfödda, barn och äldre löper den största risken att få sjukdomen. Frekvensen nya sjukdomsfall (incidensen) för epilepsi är ungefär 0,3 % till 0,5 % hos olika befolkningar runtom i världen och frekvensen befintliga fall (prevalensen) av epilepsi har uppskattats till 5 till 10 personer per 100.

Det internationella förbundet mot epilepsi (*The International League Against Epilepsy*, ILAE) och internationella epilepsibyran (*International Bureau for Epilepsy*, IBE) föreslog följande definition av epileptiska anfall och epilepsi: "Ett epileptiskt anfall är en kortvarig förekomst av tecken och/eller symptom som orsakas av onormal, överdriven eller synkron aktivitet i hjärnans nervceller. Epilepsi är en störning i hjärnan som innebär en bestående benägenhet att utveckla epileptiska anfall med neurobiologiska, kognitiva, psykologiska och sociala följder. Definitionen av epilepsi kräver förekomst av åtminstone ett epileptiskt anfall" (Fisher et al. 2005).

Den internationella klassifikationen som först föreslogs av ILAE år 1970 var ett försök att åtskilja anfall och epilepsi. Även om särskiljandet ibland är godtyckligt används de två termerna på följande sätt: epilepsi används när man pratar om etiologin eller platsen för skadan, epileptiskt anfall när man pratar om karaktären hos fenomenets frekvens eller hos de omständigheter under vilka fenomenet förekommer, t.ex. orofaryngalt epileptiskt anfall, autonomiskt epileptiskt anfall, epileptiskt anfall med hallucinationer och framkallat epileptiskt anfall.

Sedan introduktionen av 1970-års klassificering av anfall har sofistikerade metoder för att studera epileptiska anfall blivit vardagsmat och effektiv behandling av epilepsipatienter började kräva en detaljerad och korrekt klassifikation av anfallstypen. Det här ledde till att klassifikationen reviderades år 1981. Ett problem som uppstod i och med 1981-års enkla klassifikationssystem är att samma patient kan ha fler än en typ av anfall, antingen samtidigt eller i följd. Många patienters anfall kan dessutom förändras under sjukdomsförloppet. De här problemen banade väg för 1989-års revidering, vilken är ett kompletterande klassifikationssystem till 1981-års klassifikation. ILAE:s klassificerings- och terminologikommission (*Commission on Classification and Terminology*) föreslog år 2001 ett diagnostiskt schema för att standardisera terminologin och begreppen som används vid beskrivning av enskilda patienter (Engel 2001).

Nedan finns en ungefärlig redogörelse av anfallsklassifikationen enligt ILEA.

Partiella anfall (fokala anfall eller lokaliserade anfall) är epileptiska anfall där urladdningen av nervceller förblir lokaliserad till ett visst hjärnområde. Det resulterande fenomenet vid ett sådant anfall beror på var urladdningen inleds. Partiella anfall kallades tidigare psykomotorisk epilepsi eller temporallobsepilepsi, men de här termerna är inte synonyma och bör undvikas. Partiella anfall kan utvecklas till sekundära generaliserade anfall om nervcellernas urladdning sprids till att innefatta hela hjärnan.

Generaliserade anfall karaktäriseras av att nervcellernas urladdning redan från början samtidigt innefattar båda hjärnhalvorna. Baserat på förekomsten eller frånvaron av olika typer av kramper finns olika underklasser.

Inom kategorierna partiella och generaliserade anfall klassificeras anfallen också som idiopatiska, symtomatiska (anfallen är förknippade med en underliggande diagnostiserbar sjukdom) eller kryptogena (man vet eller tror att epilepsin är symtomatisk men orsaken är inte klarlagd).

En tredje icke-klassificerad kategori täcker fall av obestämd epilepsi och epileptiska syndrom.

Speciella syndrom inkluderar tillstånd som feberkramper där anfallen är förknippade med speciella omständigheter.

Klassificeringen som baserar sig på anfallstyp anses vara den mest användbara vid val av antiepileptiskt läkemedel, medan klassificeringen baserad på syndrom är mer fördelaktig vid val av allmän terapeutisk strategi och vid uppskattning av den långsiktiga prognosen.

Ett enda anfall utgör inte epilepsi och berättigar därmed inte nödvändigtvis till omedelbar behandling med antiepileptiska läkemedel. Beslutet att inleda en antiepileptisk behandling baseras på huruvida risken för ytterligare anfall anses vara större än de risker som är förknippade med behandlingen.

Att inleda en antiepileptisk behandling i ett för tidigt skede kan betyda att patienten i onödan utsätts för det använda läkemedlets biverkningar och en eventuell feldiagnostisering kan ha sociala följder, som t.ex. att patienten mister sitt körkort.

Konsekvenserna av att fördröja påbörjandet av en behandling måste emellertid också tas i beaktande. Den viktigaste orsaken för behandling är risk för personlig skada eller orsakande av skada på andra under ett anfall, samt psykosociala följder av obehandlad epilepsi, som lågt självförtroende, ångest och svårigheter både i privat- och arbetslivet.

När ett behandlingsbeslut tagits bestäms valet av antiepileptiskt läkemedel främst utgående från läkemedlets effekt mot den aktuella anfallstypen och läkemedlets eventuella biverkningar. Jämfört med behandling med flera samtidiga läkemedel (polyterapi) är behandling med ett enda läkemedel (monoterapi) att föredra, och behandlingen inleds därför med ett enda läkemedel vars dos gradvis ökas tills anfallen är under kontroll eller biverkningarna blir oacceptabla. Oxkarbazepin rekommenderas som tilläggsbehandling eller som monoterapi vid behandling av partiella anfall hos vuxna och barn (Wheless et al. 2007, Karceski et al. 2005).

### **VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan**

Enligt ILAE:s uppdaterade översikt av bevis för effekt hos antiepileptiska läkemedel och effektivitet när läkemedlen används som monoterapi vid epileptiska anfall och syndrom (Glauser et al., 2013) är karbamazepin, levetiracetam, fenytoin och zonisamid befästa behandlingar (nivå A -bevis), medan valproat troligen är (nivå B); gabapentin, lamotrigin, rbazepin, fenobarbital, topiramid och vigabatrin möjligen är (nivå C); och klonazepam och primidon eventuellt är (nivå D) effektiva som inledande monoterapi av nydiagnostiserade eller obehandlade partiella anfall.

Hos barn är oxkarbazepin befäst behandling (nivå A); karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, topiramet, valproat och vigabatrin möjligen (nivå C); och klobazam, klonazepam, lamotrigin och zonisamid eventuellt (nivå D) effektiva som inledande monoterapi av nydiagnostiserade eller obehandlade partiella anfall hos barn (Glauser et al., 2013).

### **VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan**

Inget relevant.

### **VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor**

#### **Viktiga kända risker**

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>	<b>Förebyggbarhet</b>
Överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)	<p>Överkänslighetsreaktioner, som svullnad av läppar, ögonlock ansikte, hals, mun eller plötsliga andningssvårigheter, feber med svullna körtlar, utslag eller hudblåsor har rapporterats efter att produkten marknadsförts.</p> <p>Fallen har inträffat hos patienter efter att den första eller senare doser av oxkarbazepin har intagits. Ungefär 25-30 % av de patienter som fått överkänslighetsreaktioner av karbamazepin kan uppleva överkänslighetsreaktioner (t.ex. svåra hudreaktioner) mot oxkarbazepin.</p>	Om en patient utvecklar dylika reaktioner efter behandling med Oxcarbazepin Orion ska behandlingen avbrytas och en alternativ behandling inledas.

<p>Svåra hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme (svåra hudreaktioner)</p>	<p>Det finns sällsynta rapporter om samband mellan svåra hudreaktioner och oxkarbazepin. Förekomsten av HLA-B*1502 (ett sorts antigen som finns på vissa av kroppens celler) hos individer med hankinesiskt eller thailändskt ursprung har visats vara starkt förknippat med risken för att utveckla de svåra hudreaktionerna som kallas Stevens-Johnsons syndrom (SJS). En annan typ av HLA (HLA-A*3101) är också förknippad med ökad risk hos japansk och europeisk befolkning.</p>	<p>Patienter som utvecklar en hudreaktion av oxkarbazepin ska omedelbart utvärderas och behandlingen med Oxkarbazepin Orion avbrytas. Ersättning av oxkarbazepin med ett annat lämpligt läkemedel ska övervägas för att undvika anfall p.g.a. läkemedelsutsättningen. Om möjligt ska förekomsten av HLA-B*1502 undersökas hos patienter av kinesiskt, thailändskt och en del andra asiatiska ursprung innan behandlingen med karbamazepin, eller ett kemiskt besläktat aktivt ämne, inleds. Användning av karbamazepin eller kemiskt besläktade ämnen hos patienter av europeiskt eller japanskt ursprung som uppvisar HLA-A*3101 allelen kan övervägas om nyttan av behandlingen tros överväga riskerna.</p>
<p>Benmärgsdepression</p>	<p>Efter att produkten marknadsförts har det förekommit rapporter om nedsatt funktion i benmärgen med en minskning av kroppens vita och röda blodceller som följd.</p>	<p>Om det förekommer bevis för märkbar benmärgsdepression bör man överväga att avbrytning läkemedelsbehandlingen.</p>

Hyponatremi (minskning av blodets natriumhalt)	Sådana natriumkoncentrationer i serum som inte kräver justering av dosen har observerats i upp till 2,7 % av patienter som behandlats med oxkarbazepin. Det här är mycket sällan av kliniskt relevans.	Erfarenheter från de kliniska försöken visar att natriumkoncentrationen i serum normaliserades när oxkarbazepindosen minskades, behandlingen avbröts eller när patienten fick konservativ behandling (t.ex. begränsat vätskeintag). Hos patienter med tidigare njuråkommor associerade med låga natriumnivåer, eller hos patienter som samtidigt behandlas med natriumsänkande läkemedel (t.ex. diuretika, desmopressin) eller värkmedicin (t.ex. indometacin) ska serumets natriumnivå mätas innan behandlingen påbörjas.
--	--	--

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Självordsföreställningar och -beteende (självordstankar och självordsbeteende)	En liten ökning av risken för självordstankar (-föreställningar) och självordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptiska läkemedel. Mekanismen bakom den här risken är inte känd och tillgängliga resultat utesluter inte möjligheten för en ökad risk vid behandling med oxkarbazepin.
Teratogen effekt (medfödda fel)	Man har visat att förekomsten av medfödda fel är två till tre gånger högre hos barn födda av kvinnor med epilepsi än frekvensen på ungefär 3 % hos den allmänna befolkningen. Hos behandlade patienter har en ökning av medfödda fel observerats i samband med användning av flera läkemedel. Man har emellertid inte ännu klarlagt till vilken utsträckning det är behandlingen och/eller sjukdomen som är orsaken. Det finns ännu inte tillräcklig klinisk data angående användning under graviditeten för att kunna fastställa den teratogena potentialen hos oxkarbazepin. I djurstudier observerades ökad embryodödlighet, försenad tillväxt och missbildningar när det dräktiga djuret gavs mycket höga doser (toxiska doser).
Rabdomyolys (muskelsönderfall)	Fall av muskelsönderfall har rapporterats i samband med användning av många andra antiepileptiska läkemedel, som fenytoin, lamotrigin och valproat. Även om sådana fall inte rapporterats under kliniska studier av oxkarbazepin, anses det ändå vara en potentiell risk eftersom man vet att risken förekommer i samband med en del andra antiepileptiska läkemedel.
Interaktioner med valproat (interaktioner med andra läkemedel som används för behandling av epilepsi)	Valproat är ett annat läkemedel som används för behandling av epilepsi. Epilepsi är ett sjukdomstillstånd som ofta kräver behandling med fler än ett läkemedel, s.k. polyterapi med en kombination av fler än ett antiepileptiskt läkemedel. Möjliga interaktioner mellan oxkarbazepin och andra antiepileptiska preparat är därför viktiga och har bedömts i kliniska studier. Effekten av de här interaktionerna på genomsnittlig AUC och C <sub>min</sub> har visat att när valproat används

Risk	Vad är känt
	tillsammans med oxkarbazepin sker en liten minskning (0-18 %) av koncentrationen av oxkarbazepinets aktiva produkt. Det här kan eventuellt vara kliniskt viktigt eftersom det leder till att en mindre mängd av oxkarbazepinets aktiva produkt finns tillgänglig för antiepileptisk verkan och det här kan kräva en dosjustering för att effekten ska bibehållas.
Interaktion med SSRI och amfetamin (interaktion med vissa läkemedel som används för behandling av depression och amfetaminer)	Allmänt kan sägas att antidepressiva läkemedel, som innehåller klassen s.k. selektiva serotoninåterupptagsinhibitorer (SSRI), och stimulanter, som amfetamin, kan motverka den antiepileptiska aktiviteten hos antiepileptiska läkemedel genom att sänka kramptöskeln. De ska därför användas med försiktighet av patienter med epilepsi. SSRI-läkemedlen kan dessutom minska serumets natriumhalt (genom ökad risk för ett syndrom som innebär störningar i produktionen av antidiuretiskt hormon). Patienter som behandlas med kombinationer av SSRI och oxkarbazepin ska därför kontrolleras noggrant eftersom interaktionen anses vara en möjlig risk.
Interaktion med antikoagulanter (interaktioner med läkemedel som förebygger oönskad koagulering av blod)	Äldre generationens antiepileptiska läkemedel, speciellt barbiturater och karbamazepin, är kända för att stimulera metabolismen av antikoagulanter som warfarin och ökar därmed dosbehovet av dessa. Den antikoagulerande effekten hos warfarin har emellertid inte påverkats av en oxkarbazepindos på 900 mg/dag, men möjliga interaktioner vid högre doser har inte undersökts. En mycket farlig situation uppstår om behandlingen med barbiturater eller karbamazepin avslutas, eller ersätts med andra antiepileptiska läkemedel som inte har någon effekt på antikoagulanter. Under de här förhållandena stimuleras inte antikoagulanternas metabolism längre och ifall dosen inte minskas finns det en allvarlig risk för uppkomst av stora blödningar. En sådan interaktion anses därmed utgöra en möjlig risk.
Artralgi (ledvärk)	Det finns sällsynta rapporter om ledvärk på grund av en allergisk reaktion mot oxkarbazepin.
Dysartri (bristfälligt uttal, en talstörning)	Neurologiska symtom som dysartri har rapporterats i samband med långvarig användning av epilepsiläkemedel. Vid användning av oxkarbazepin har andra relaterade biverkningar på nervsystemet, även förekomst av dysartri, rapporterats. Det här anses därför utgöra en möjlig risk.
Bröstmärta	Förekomst av bröstmärta har rapporterats vid användning av en del andra antiepileptiska läkemedel, som valproat, gabapentin och eslikarbazepin. Även om det för tillfället inte finns några rapporter om bröstmärta i samband med oxkarbazepin, anses det ändå vara en möjlig risk.
Ögonrubbningar efter vaccinering	Ögonrubbningar, som dubbelseende (diplopi), suddig syn och synstörningar, har rapporterats vara mycket vanligt förekommande vid användning av oxkarbazepin. Influensavaccin ökar koncentrationen av det besläktade läkemedlet karbamazepin och kan därmed eventuellt öka förekomsten av läkemedlets biverkningar. Även om inga dylika rapporter från de kliniska försöken finns, kan man ändå anta att samtidig användning av oxkarbazepin och det här vaccinet ger liknande resultat, och det här anses utgöra en möjlig risk.

### Information som saknas

Risk	Vad är känt
Graviditet	Man vet att förekomsten av missbildningar är två till tre gånger högre än hos barn till kvinnor med epilepsi än frekvensen på ungefär 3 % hos den allmänna befolkningen. Hos behandlade patienter har en ökning av missbildningar observerats i samband med samtidig användning av flera läkemedel. Man har emellertid inte ännu klarlagt till vilken utsträckning det är behandlingen och/eller sjukdomen som är orsaken. Det finns ännu inte tillräcklig klinisk data angående användning under graviditeten för att kunna fastställa den skadliga effekten hos oxkarbazepin. I djurstudier observerades ökad embryodödlighet, försenad tillväxt och medfödda fel när det dräktiga djuret gavs toxiska doser.

#### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

#### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning

Ej relevant.

#### VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Kommentar
v.1.0	28 september 2012	Risk för hudreaktioner eventuellt förknippade med allelerna HLA-B*1502 och HLA-A*3101	
v.2.0	28 september 2012	Identifierade risker: - överkänslighet, - svåra hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme, - benmärgsdepression, - hyponatremi. Möjliga risker: - självmordstankar och självmordsbeteende, - teratogen effekt,	Säkerhetsfrågor har tillagts enligt förslag från RMS (baserat på den preliminära bedömningsrapporten från dag 70 daterad till den 20 februari 2013) och den medicinska utvärderingen av läkemedelsprodukten oxkarbazepin. Dessutom har formatet och innehållet i riskhanteringsplanen ( <i>Risk Management Plan, RMP</i> ) fullständigt reviderats i linje med det uppdaterade RMP-templetet för generiska

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- rabdomyolys,</li> <li>- interaktion med valproat,</li> <li>- interaktion med SSRI och amfetamin,</li> <li>- interaktion med antikoagulanter,</li> <li>- artralgi,</li> <li>- dysartri,</li> <li>- bröstsmärta,</li> <li>- ögonsjukdomar efter vaccinering.</li> </ul> <p>Saknad information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- graviditet.</li> </ul>	<p>preparat (<i>Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU for Generics</i>, EMA/717051/2012) daterat till den 8 november 2012, vilket baserar sig på modul V, Riskhanteringssystem, i regelverket för säkerhetsövervakning av humanläkemedel (<i>Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP</i>) (EMA/838713/2011) daterat till den 22 juni 2012</p>
--	--	---	---