

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Taloxa 600 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 600 mg felbamat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En tablett innehåller 60 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Utseende tablett 600 mg: Vit kapselformad tablett (18,9 x 7,7 mm) med skåra, märkt med SP-logotyp och 600 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Som tilläggsbehandling till patienter över 4 års ålder med Lennox-Gastaut syndrom, där tidigare behandling inte gett önskat resultat.

Som tilläggsbehandling eller monoterapi hos patienter över 14 års ålder med epilepsi med refraktära partiella anfall med eller utan sekundär generalisering, där tidigare behandling inte gett önskat resultat eller som alternativ till kirurgisk behandling.

Felbamat ska endast användas under överinseende av neurolog eller pediatriker med erfarenhet av epilepsibehandling.

Patienten måste innan behandlingen inleds informeras om de risker användningen av felbamat medför (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och barn över 14 år: Rekommenderad initialdos är 600-1200 mg/dag fördelat på 2-3 doser. Dosen titreras i steg om 600-1200 mg per dag med minst en veckas intervall till maximalt 3600 mg/dag fördelat på 3-4 doser.

Pediatrisk population

Barn 4-14 år: Rekommenderad initialdos är 7,5-15 mg/kg/dag fördelat på 2-3 doser. Dosen titreras i steg om 7,5-15 mg/kg/dag med minst 1 veckas intervall till 45 mg/kg/dag (maximalt 3600 mg/dag) fördelat på 3-4 doser.

Om felbamat administreras i kombination med fenytoin, fenobarbital, valproat eller karbamazepin kan dosjustering av dessa medel erfordras (se avsnitt 4.5).

På grund av risken för aplastisk anemi, bör en noggrann utvärdering av behandlingsresultatet göras efter 2-3 månader. Endast de patienter som uppvisar en kliniskt signifikant förbättring bör fortsätta att behandlas (se avsnitt 4.4).

Antalet vita blodkroppar, differentialräkning, trombocyter och Hb måste fastställas innan behandlingen påbörjas och varannan vecka under hela behandlingstiden. Efter avslutad behandling bör samma kontroller utföras ytterligare minst 3 månader, eftersom risken att utveckla aplastisk anemi kvarstår en tid.

Om antalet neutrofila granulocyter understiger $1,5 \times 10^9$ per liter och/eller trombocyterna understiger $150\,000/\text{mm}^3$, ska felbamat utsättas och patienten undersökas med avseende på aplastisk anemi.

En noggrann monitorering av kliniska tecken som ekkymoser, petekier, blödningar eller tecken på infektion och eller anemi bör utföras. Om sådana tecken upptäcks, bör blodkontroll genast utföras.

Leverfunktionsprov (ASAT, ALAT, bilirubin) bör utföras före behandling och med 2 veckors intervall under hela behandlingen. Om avvikande värden uppträder bör behandlingen utsättas. För patienter som uppvisar kliniska tecken på leverskada så som gulshot, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärtor bör genast leverfunktionsprover tas.

Pediatrisk population

Pediatrisk användning: Säkerhet och effekt för felbamat för barn under 4 år har inte fastställts.

Geriatrisk population

Geriatrisk användning: Baserat på den begränsade kliniska erfarenheten från patienter över 65 år som behandlats med felbamat finns inga restriktioner för behandling av äldre. Generellt sett bör dock dositering ske med försiktighet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion: För patienter med en kreatininclearance på $< 30 \text{ ml/min}$ bör den initiala dosen halveras och efterföljande dositering ske med försiktighet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion: Felbamat ska inte användas hos patienter med (en anamnes på) nedsatt leverfunktion med tanke på risken för levertoxicitet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Felbamat är kontraindicerat hos patienter med tidigare känd bloddyskrasi, nedsatt leverfunktion eller porfyri.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandlingen inleds bör patienten informeras om att användningen av felbamat har associerats med aplastisk anemi och leversvikt, båda potentiellt dödliga tillstånd.

Bloddyskrasi

Ett antal allvarliga hematologiska biverkningar, inkluderande trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, anemi och aplastisk anemi har rapporterats i samband med användningen av felbamat. Den allvarligaste av dessa är aplastisk anemi, som haft dödlig utgång i 30% av fallen.

Incidensen beräknas till cirka 1 fall per 4 000 behandlade patienter vilket motsvarar en stor ökning (100 gånger större) mot det förväntade 2-5 fall per 1 miljon av normalpopulationen per år. Därför ska felbamat endast användas hos patienter som lider av Lennox-Gastaut syndrom eller refraktär epilepsi, när inga andra medicinska behandlingar finns tillgängliga, eller för att undvika kirurgi.

Fallen med aplastisk anemi har upptäckts 2-12 månader efter att behandlingen påbörjats. Skadan på benmärgscellerna, vilken är orsaken till uppkomsten av aplastisk anemi, kan dock uppstå veckor eller månader tidigare. Detta betyder att risken att utveckla aplastisk anemi kvarstår under flera månader efter avslutad behandling. Det är inte känt om risken att utveckla aplastisk anemi påverkas av behandlingstiden. Man kan därför inte anta att en patient som behandlats med felbamat under en lång tid utan tecken på hematologiska förändringar är utom fara.

Hepatotoxicitet

Allvarliga fall av akut leversvikt (med dödlig utgång i 30% av fallen) har rapporterats i samband med användning av felbamat.

Patienten ska hydreras väl för att undvika möjligheten för kristalluri, som har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Överkänslighetsreaktioner

Används med försiktighet på patienter som är överkänsliga för andra karbamater. Korsreaktion med meprobamat är möjlig men inte rapporterad.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inkluderande anafylaktisk chock, Stevens-Johnsons syndrom, blåsbildning, epidermal nekrolys har rapporterats i samband med användningen av felbamat. Reaktionen uppträder vanligtvis efter 2-3 veckors behandling. Symtomen inkluderar hudutslag, feber, svullna slemhinnor, anafylaxi, leukopeni, trombocytopeni, förhöjda leverfunktionsvärden, ledsmärtor, muskelsmärter och faryngit. I händelse av överkänslighet mot felbamat ska läkemedlet sättas ut och lämplig symtomatisk behandling inledas.

Utsättande av antiepileptiska läkemedel

Snabbt utsättande av antiepileptika kan medföra risk för ökat antal anfall, t o m status epilepticus. Om allvarlighetsgraden av biverkningen/biverkningarna emellertid berättigar ett omedelbart utsättande ska detta ske under noggrann medicinsk övervakning. Patienter för vilka behandlingen avbrutits på grund av biverkningar ska inte behandlas igen med felbamat.

Ökad frekvens av anfall

Som rapporterat för andra antiepileptiska läkemedel kan vissa patienter uppleva en ökad frekvens av anfall eller start av nya typer av anfall (se avsnitt 4.8). Dessa fenomen kan vara en konsekvens av en överdosering, en minskning av plasmakoncentrationen av samtidig antiepileptisk behandling, eller en paradoxal effekt.

Interaktion med perorala antikonceptionsmedel

På grund av interaktion med perorala antikonceptionsmedel bör tillägg av alternativ preventiv metod övervägas.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för felbamat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Felbamat förändrar plasmakoncentrationerna för karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och valproat och/eller deras metaboliter. För att minska risken för möjliga biverkningar beroende på interaktioner bör dosen av dessa medel justeras baserat på kliniska observationer och plasma koncentrationer (se avsnitt 4.2). Interaktionerna är dosberoende och med stora individuella variationer.

Effekten av felbamat på andra antiepileptika:

Karbamazepin: Felbamat minskar steady-state koncentrationen för karbamazepin med cirka 25% medan nivån av karbamazepinepoxid ökar med cirka 50%.

Fenytoin: Felbamat inhiberar clearance av fenytoin på ett dosberoende sätt. Plasmakoncentrationen av fenytoin kan öka med 20 - 60%.

Fenobarbital: Felbamat vid en dos på 1 200 mg två gånger dagligen ökar AUC för fenobarbital med cirka 25%.

Valproat: Felbamat i doser om 600 mg eller 1200 mg två gånger dagligen ökar plasmakoncentrationen i steady-state för valproat på ett linjärt dosberoende vis. Vid den lägre felbamatdosen ökar genomsnittligt AUC och dalvärdet med 28 respektive 18%. Dessa värden stiger proportionellt med den högre felbamatdosen.

Klonazepam, oxkarbazepin, vigabatrin och lamotrigin: Felbamat i doser om 1200 mg var 12:e timma orsakar statistiskt signifikanta förändringar i farmakokinetiken för klonazepam, lamotrigin och vigabatrin, dessa förändringar var dock små och saknar klinisk relevans. Inga förändringar observerades vad gäller farmakokinetiken för den aktiva monohydroxymetaboliten av oxkarbazepin. Eftersom en farmakodynamisk interaktion av felbamat med någon av dessa substanser inte kan uteslutas bör dosjusteringar alltid baseras på klinisk effekt och tolerans.

Effekten av andra antiepileptika på felbamat:

Karbamazepin/fenytoin/fenobarbital: Vid samtidig administrering av karbamazepin eller fenytoin med felbamat kan reduktionen av plasmakoncentrationen i steady-state för felbamat närma sig 20%. Samtidig administrering av fenobarbital orsakar en reduktion av dalvärdet med ungefär 35% för felbamat vid steady-state.

Valproat: Valproat förefaller ha liten effekt på felbamat clearance. I en studie var dock dalvärdet högre än vad som erhålles med felbamat i monoterapi.

Interaktioner mellan felbamat och icke epileptiska läkemedel:

Antikonceptionella medel: Felbamat minskar AUC för gestoden med 42% och för etinylöstradiol med 13% hos kvinnor behandlade med lågdoserade p-piller av kombinationstyp. Effekt och tolerans för orala antikonceptionella medel kan förändras. Andra kombinationer har inte studerats.

Effekt av felbamat på cytokrom P450:

Potentiella inte studerade interaktioner (pga felbamats inhiberande potential på CYP2C19) är omeprazol, diazoxid och moklobemid.

Effekt av föda:

Födointag påverkar inte absorptionen av felbamat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling och upp till 1 månad efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika i allmänhet:

Specialistrådgivning bör ges till fertila kvinnor. Behovet av antiepileptikabehandling ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Antiepileptikabehandling ska inte avbrytas plötsligt hos kvinnor som behandlas för epilepsi, eftersom detta kan resultera i genombrottsanfall och leda till allvarliga konsekvenser för både kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi, med lägsta effektiva dos, bör användas när det är möjligt eftersom behandling med flera antiepileptika kan innebära en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på associerade antiepileptika.

Risk relaterad till felbamat:

Säkerheten för detta läkemedel för användning under graviditet hos människa har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råttor och kaniner visade inga tecken på nedsatt fertilitet eller skada på fostret på grund av felbamat. Dock kan felbamat överföras via placenta. Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid är prediktiva för human reaktion och på grund av risken för benmärgssuppression och levertoxicitet hos foster, ska felbamat inte användas hos fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod eller gravida kvinnor, om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Felbamat utsöndras i bröstmjolk. På grund av en potentiell risk för felbamatinducerad levertoxicitet och benmärgssuppression hos barn som får bröstmjolk, ska felbamat inte användas av mödrar som ammar.

Fertilitet

Reproduktionstoxikologiskastudier på råttor och kanin visade inga tecken på nedsatt fertilitet på grund av felbamat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av felbamat på förmågan att köra bil eller använda maskiner har inte studerats. Patienterna kan uppleva yrsel och trötthet och bör uppmärksammas på att inte utföra aktiviteter där stor uppmärksamhet krävs.

4.8 Biverkningar

Felbamat har associerats med en ökad incidens av blod dyskrasier (se avsnitt 4.4) inkluderande aplastisk anemi. Andra allvarliga hematologiska biverkningar är sällsynta fall av trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, anemi eller kombinationer av dessa, även pancytopeni. En del av dessa biverkningar inträffade som en del av en akut överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.4). Fall av svår hepatit inkluderande akut leversvikt med dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.4) i samband med felbamat.

De vanligaste biverkningarna vid monoterapi är huvudvärk (25%) och illamående (18%).
Biverkningsmönstret är samma hos vuxna och barn.

Biverkningar som rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med felbamat som tilläggsbehandling i kliniska prövningar och ansetts vara behandlingsrelaterade anges i nedanstående tabell per organsystemklass och frekvens.

Tabell 1. Behandlingsrelaterade biverkningar Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) (CIOMS III)	
Blodet och lymfsystemet Sällsynta:	Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, anemi eller kombinationer av dessa inklusive pancytopeni, bloddyskrasi (se avsnitt 4.4) inklusive aplastisk anemi.
Immunsystemet Sällsynta:	Anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4).
Metabolism och nutrition Vanliga: Mindre vanliga:	Viktminskning, anorexi. Hypofosfatemi.
Psykiska störningar Mindre vanliga:	Talstörningar, depression, stupor, oro.
Centrala och perifernervsystemet Vanliga: Sällsynta:	Insomnia, somnolens, ataxi, yrsel, huvudvärk. Ökad anfallsfrekvens (se avsnitt 4.4).
Ögon Vanliga:	Diplopi, onormal syn.
Magtarmkanalen Vanliga: Mycket sällsynta:	Illamående, kräkningar, dyspepsi, buksmärtor, diarré. Förstoppning.
Lever och gallvägar Mycket sällsynta:	Svår hepatit, akut leversvikt (med dödlig utgång i vissa fall) (se avsnitt 4.4).
Hud och subkutan vävnad Mindre vanliga: Sällsynta:	Hudutslag. Överkänslighetsreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, bullös eruption, toxisk epidermal nekrolys) (se avsnitt 4.4).
Njurar och urinvägar Mycket sällsynta:	Kristalluri.
Allmänna symtom och/ellersymtom vid administreringsstället Vanliga: Mindre vanlig:	Trötthet. Onormal gång.

Pediatrisk population

Ett liknande biverkningsmönster sågs hos barn. Dessutom har övre luftvägsinfektioner ofta rapporterats hos barn, dock är sambandet osäkert.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Patienter som under det kliniska prövningsprogrammet fick oavsiktliga överdoser från 4 000-12 000 mg/dag som del i en kombinationsbehandling eller monoterapi, upplevde milda till måttliga biverkningar så som yrsel, förstoppning, purpura, huvudvärk, illamående, kräkningar, viktnedgång, feber, otitis media, somnolens och mild takykardi.

Under marknadsföringen av felbamat har rapporter om överdoser upp till 40 000 mg inkommit, majoriteten av dessa patienter återhämtade sig utan komplikationer. Rapporterade biverkningar var ataxi, nystagmus, diplopi, agitation, kristalluri eller koma. Dödsfall har rapporterats för patienter som överdoserat felbamat i kombination med andra preparat.

Vid överdos ges symtomatisk behandling.

Det är inte känt om felbamat kan elimineras med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet, antiepileptika, ATC-kod: N03AX10

Felbamat är ett dikarbamat som strukturellt skiljer sig från andra karbamater. Den exakta verkningsmekanismen är okänd.

Verkningsmekanism

I djurmodeller med inducerade kramper har effekter påvisats, vilka tyder på engagemang av glutamatreceptorer. Den antikonvulsiva effekten av felbamat motverkades signifikant av alfa-1-antagonister, vilket tyder på interaktion med noradrenerga system.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Felbamat absorberas i stort sett fullständigt. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 2-6 timmar. Efter engångs- eller flergångsdoser till friska frivilliga har ingen dos- eller tidsberoende kinetik uppvisats. Intag av föda påverkar inte hastigheten och omfattningen av absorptionen av felbamat.

Metabolism

Av administrerad oral dos återfanns ca 90% i urinen i form av felbamat och metaboliter och ca 4 % i feces. Baserat på AUC utgör oförändrat felbamat mer än 89,6±6,8% av total plasmakoncentration. Ett flertal icke aktiva metaboliter har identifierats. Genomsnittligt renalt clearance (%CV) för felbamat är 9 ml/min (26%) och oralt clearance (CL/F) är 33 ml/min (16%). Totalt clearance och distributionsvolym har inte bestämts för felbamat. Den fraktion som utsöndras oförändrat är minst 0,26. Den terminala halveringstiden är 19 (11-34) timmar.

Felbamat är reversibelt bundet i plasma, främst till albumin till ca 22-25%.

Klinisk effekt har påvisats i koncentrationsområdet 18-82 mikrogram/ml. Koncentrationer upp till 137 mikrogram/ml har tolererats väl.

Patienter med nedsatt njurfunktion: I en farmakokinetisk singeldos-studie minskade clearance och utsöndringen av felbamat och halveringstiden ökade med graden av njursvikten. Exponeringen av felbamat (som AUC) ökade med ca 100% hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min jämfört med kontrollgruppen (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad stärkelse, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning med 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12705

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 maj 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-01