

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ ..... 4684 , 10.04.07
Одобрено: ..... 27/25.11.08

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trileptal® 60 mg/ml oral suspension

Трилептал 60 mg/ml перорална суспензия

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от пероралната суспензия съдържа 60 mg окскарбазепин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия.

Бледо бяла до кафяво-червена перорална суспензия

### 4. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Трилептал е показан за лечение на парциални пристъпи с или без вторично генерализирани тонично-клонични гърчове.

Трилептал е показан за употреба като монотерапия или допълнителна терапия при възрастни и деца над 6 годишна възраст.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Като моно- или допълнителна терапия лечението с Трилептал се започва с клинично ефективна доза, разделена на два приема. Дозата може да бъде увеличена в зависимост от клиничния отговор на пациента. Когато Трилептал заменя други антиепилептични лекарствени продукти, дозата на съпътстващото антиепилептично лекарство(а) трябва да се понижава постепенно при започване на лечение с Трилептал. При употреба като допълнителна терапия, тъй като се повишава общото обременяване на пациента с антиепилептични лекарства, може да се наложи да се редуцира дозата на съпътстващото антиепилептично лекарство(а) и/или дозата на Трилептал да се повишава по-бавно (вж. точка 4.5 "Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие").

Трилептал може да се приема с или без храна.

Предписването на Трилептал перорална суспензия трябва да се извършва в милилитри (вж. таблицата по-долу, която показва дозите от милиграм превърнати в милилитър).

Предписваната доза в милилитри е закръглена до най-близката до 0.5 ml.

Дозите дадени в таблицата по-долу се отнасят за пациенти над 6 години. Тези дози трябва да се приемат два пъти дневно.



Доза в милиграм (да се прилага два пъти дневно)	Доза в милилитър (да се прилага два пъти дневно)
45 - 75 mg	1.0 ml
76 - 105 mg	1.5 ml
106 - 135 mg	2.0 ml
136 - 165 mg	2.5 ml
166 - 195 mg	3.0 ml
196 - 225 mg	3.5 ml
226 - 255 mg	4.0 ml
256 - 285 mg	4.5 ml
286 - 315 mg	5.0 ml
316 - 345 mg	5.5 ml
346 - 375 mg	6.0 ml
376 - 405 mg	6.5 ml
406 - 435 mg	7.0 ml
436 - 465 mg	7.5 ml
466 - 495 mg	8.0 ml
496 - 525 mg	8.5 ml
526 - 555 mg	9.0 ml
556 - 585 mg	9.5 ml
586 - 616 mg	10.0 ml
616 - 645 mg	10.5 ml
646 - 675 mg	11.0 ml
676 - 705 mg	11.5 ml
706 - 735 mg	12.0 ml
736 - 765 mg	12.5 ml
766 - 795 mg	13.0 ml
796 - 825 mg	13.5 ml
826 - 855 mg	14.0 ml
856 - 885 mg	14.5 ml
886 - 915 mg	15.0 ml
916 - 945 mg	15.5 ml
946 - 975 mg	16.0 ml
976 - 1005 mg	16.5 ml
1006 - 1035 mg	17.0 ml
1036 - 1065 mg	17.5 ml
1066 - 1095 mg	18.0 ml
1096 - 1125 mg	18.5 ml
1126 - 1155 mg	19.0 ml
1156 - 1185 mg	19.5 ml
1186 - 1215 mg	20.0 ml

Преди употреба на Трилептал перорална суспензия, бутилката трябва да се разклати добре и необходимата доза да се приготви непосредствено след разклащането. Предписаната доза суспензия, трябва да се изтегли от бутилката посредством спринцовката, включена в



опаковката на лекарствения продукт. Трилептал перорална суспензия може да се приема директно от спринцовката или непосредствено преди употреба да се смеси в чаша с малко вода. След употреба, бутилката трябва да се затвори, а външността на спринцовката да се избърше със суха, чиста кърпа.

Трилептал перорална суспензия и Трилептал филмирани таблетки могат да бъдат взаимозаменяеми в еднакви дози.

Следните препоръките за дозиране са приложими за всички пациенти, с изключение на тези с нарушена бъбречна функция (вж. раздел 5.2 “Фармакокинетични свойства”). За оптимизиране на лечението с Трилептал не е необходимо мониториране на плазмените нива.

### **Възрастни пациенти**

#### ***Монотерапия***

Лечението с Трилептал трябва да се започне с доза от 600 mg/ден (8-10 mg/kg/ден), разделена на два приема. При клинични показания, за постигане на желанния клиничен ефект началната доза може да се увеличава през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението с максимум 600 mg/ден. Терапевтичните ефекти се наблюдават при дози между 600 mg/ден и 2400 mg/ден.

Контролираните проучвания на монотерапията с Трилептал при пациенти, които понастоящем не се лекуват с антиепилептични лекарствени продукти показват, че ефективната доза е 1200 mg/ден. Въпреки това е доказано, че дозата от 2400 mg/ден е ефективна при повечето рефрактерни пациенти, които преминават от лечение с други антиепилептични лекарства на монотерапия с Трилептал.

В контролирани болнични условия е постигнато увеличение на дозите до 2400 mg/ден в рамките на 48 часа.

#### ***Допълнителна терапия***

Лечението с Трилептал трябва да се започне с доза от 600 mg/ден (8-10 mg/kg/ден), разделена на два приема. При клинични показания за постигане на желанния клиничен ефект началната доза може да се увеличава през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението с максимум 600 mg/ден. Терапевтичен отговор се наблюдава при дози между 600 mg/ден и 2400 mg/ден.

При едно контролирано проучване на допълнителната терапия дневните дози от 600 mg/ден до 2400 mg/ден се оказват ефективни, въпреки че повечето пациенти не са в състояние да понесат дозата от 2400 mg/ден без редуция на съпътстващите антиепилептични лекарства, главно поради нежелани реакции от страна на ЦНС. Дневните дози над 2400 mg/ден не са проучвани системно при клинични изпитвания.

### **Пациенти в напреднала възраст**

При пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция (вж. “Пациенти с бъбречни увреждания”) се препоръчва промяна на дозата. Относно пациентите в риск от хипонатриемия, вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

### **Деца**

Както като моно-, така и като допълнителна терапия, лечението с Трилептал трябва да се започне с доза от 8-10 mg/kg/ден, разделена на два приема. При допълнителна терапия терапевтичните ефекти се наблюдават при средна поддържаща доза от приблизително 30 mg/kg/ден. При клинични показания за постигане на желанния клиничен ефект началната доза може да се увеличава с максимум 10 mg/kg/ден през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението до максимална доза от 46 mg/kg/ден. (вж. точка 5.2 “Фармакокинетични свойства”).

Трилептал се препоръчва за употреба при деца над 6 годишна възраст. Безопасността и ефикасността му са оценени при клинични проучвания, включващи приблизително 240 деца на



възраст под 6 години (до 1 месец). Трилептал не се препоръчва при деца под 6 годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността му не са доказани в достатъчна степен.

Всички по-горни препоръки за дозиране (при възрастни, хора в напреднала възраст и деца) се основават на дозите, изследвани при клиничните проучвания за всички възрастови групи. Въпреки това в случаите, когато това е уместно, могат да се обсъждат по-ниски начални дози.

#### **Пациенти с чернодробни увреждания**

Не се налага промяна на дозите при пациенти с леки и умерени тежки чернодробни нарушения. Действието на Трилептал не е проучвано при пациенти с тежки чернодробни увреждания, поради което е необходимо особено внимание при дозиране на Трилептал при тази група пациенти (вж. точка 5.2 “Фармакокинетични свойства”).

#### **Пациенти с бъбречни увреждания**

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min), лечението с Трилептал трябва да се започне с половината от обичайната начална доза (300 mg/ден), която да се увеличава през поне едноседмични интервали до достигане на желания клиничен отговор (вж. точка 5.2 “Фармакокинетични свойства”).

Увеличаването на дозата при болни с нарушена бъбречна функция изисква по-внимателно проследяване на пациента.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **Свръхчувствителност**

Клас I (от бърз тип) реакции на свръхчувствителност включващи обрив, пруритус, уртикария, ангиоедем и съобщения за анафилаксия са били получени след пускане на продукта на пазара. Случаи на анафилаксия и ангиоедем, засягащи ларинкса, глътката, устните и клепачите са били докладвани при пациенти след прием на първа или последващи дози Трилептал. Ако пациент развие тези реакции след лечение с Трилептал, приемът на лекарството трябва да бъде преустановен и да се започне алтернативно лечение.

Пациентите, които са показали реакции на свръхчувствителност към карбамазепин, трябва да бъдат информирани, че приблизително 25-30% от тези пациенти могат да проявят реакции на свръхчувствителност (напр. тежки реакции от страна на кожата) при употреба на Трилептал (вж. точка 4.8 “Нежелани ефекти”).

Реакции на свръхчувствителност включително реакции на свръхчувствителност с полиорганно засягане, могат да се наблюдават и при пациенти без свръхчувствителност към карбамазепин. Такива реакции могат да засегнат кожата, черния дроб, кръвта и лимфната система, както поотделно, така и едновременно, в контекста на системната реакция (вж. точка 4.8 “Нежелани реакции”). При поява на признаци и симптоми, напомнящи реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8 “Нежелани реакции”), приемането на Трилептал трябва незабавно да бъде преустановено.

#### **Дерматологични реакции**

Сериозни дерматологични реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и erythema multiforme, се съобщават много рядко при употреба на Трилептал. При пациентите с тежки кожни реакции може да се наложи хоспитализация, тъй като тези състояния могат да са живота-застрашаващи и в много редки случаи - фатални. Такива случаи, свързани с употреба на Трилептал, се наблюдават както при



деца, така и при възрастни. Средното време до появата на реакцията е 19 дни. Съобщават се няколко изолирани случая на рецидив на тежка кожна реакция при повторна употреба на Трилептал. Състоянието на пациентите, които развият кожна реакция при употреба на Трилептал трябва бързо да бъде преценено и незабавно да се преустанови лечението с Трилептал, освен ако обривът очевидно не е свързан с приложение на лекарството. В случай на преустановяване на лечението трябва да се обсъди заменянето на Трилептал с лечение с друго антиепилептично лекарство, за да се избегнат пристъпите след спиране на лечението. Лечението с Трилептал не трябва да се започва отново при пациенти, които са го прекратили поради реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.3 “Противопоказания”).

### **Хипонатриемия**

При до 2,7% от пациентите, лекувани с Трилептал, се наблюдават серумни нива на натрия под 125 mmol/l., които обикновено са асимптоматични и не налагат промяна в терапията. Опитът от клиничните проучвания показва, че серумните нива на натрия се нормализират при намаляване на дозата на Трилептал, при прекратяване на приема или при консервативно лечение на пациента (напр. ограничаване приема на течности). При пациенти с предхождащи бъбречни увреждания, свързани с понижени количества на натрия или при пациенти, лекувани с натрий-понижаващи лекарства (напр. диуретици, дезмопресин), както и НСПВС (напр. индометацин), преди започване на терапията трябва да се определят серумните нива на натрия. След това серумните нива на натрия трябва да се определят приблизително след две седмици и по-нататък на едномесечни интервали през първите 3 месеца от терапията или според клиничните нужди. Тези рискови фактори се отнасят особено за пациентите в напреднала възраст. При пациенти на лечение с Трилептал, при които се започва терапия с натрий-понижаващи лекарства, трябва да се следва същия подход за периодично проверяване на нивата на натрия. Най-общо, ако в хода на лечението с Трилептал се появят симптоми на възможна хипонатриемия (вж. точка 4.8 “Нежелани реакции”), може да се обсъди определяне на серумния натрий. При други пациенти може да се наложи рутинно изследване на серумния натрий.

Трябва редовно да се следи теглото на всички пациенти със сърдечна недостатъчност и вторична сърдечна недостатъчност за евентуална поява на задръжка на течности. В случай на задръжка на течности или влошаване на състоянието на сърцето трябва да се провери серумния натрий. Ако се наблюдава хипонатриемия е важно да се ограничи приема на вода. Тъй като в много редки случаи окскарбазепин може да доведе до влошаване на състоянието на сърцето, пациентите с предхождащи проводни нарушения (напр. атрио-вентрикуларен блок, аритмия) трябва да се проследяват внимателно.

### **Чернодробна функция**

Съобщават се много редки случаи на хепатит, които в повечето случаи са имали благоприятен изход. В случай на съмнение за чернодробна реакция, трябва да се оцени функцията на черния дроб и да се вземе под внимание спиране на терапията с Трилептал.

### **Хематологични реакции**

По време на постмаркетинговия опит при лечение на пациенти с Трилептал са наблюдавани много редки съобщения за агранулоцитоза, апластична анемия и панцитопения (вж. точка 4.8 “Нежелани реакции”). При поява на доказателство за значително подтискане на костния мозък, трябва да се обсъди прекратяване на приема на лекарствения продукт.

### **Суицидно поведение**

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и суицидно поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при окскарбазепин. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение.



и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

### **Хормонални контрацептиви**

Жените в детородна възраст трябва да бъдат предупредени, че едновременното приложение на Трилептал с хормонални контрацептивни средства може да направи този вид контрацепция неефективна (вж. точка 4.5 “Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие”). При употреба на Трилептал се препоръчват допълнителни нехормонални форми на контрацепция.

### **Алкохол**

Необходима е особена предпазливост по отношение употребата на алкохол по време на лечението с Трилептал, поради възможен допълнителен седативен ефект.

### **Прекратяване на приема**

Както при всички антиепилептични лекарства, приемането на Трилептал трябва да се спира постепенно, с цел да се сведе до минимум възможността от повишаване на честотата на пристъпите.

### **Други**

Трилептал перорална суспензия съдържа етанол, по-малко от 100 mg/доза. Съдържа и парабени, които могат да предизвикат алергична реакция (от забавен тип). Съдържа и сорбитол, което означава, че не би следвало да се употребява от пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие**

### **Ензимна индукция**

Окскарбазепин и неговият фармакологично активен метаболит (монохидрокси производното, МХП) са слаби *in vitro* и *in vivo* индуктори на цитохром Р450 ензимите СYP3A4 и СYP3A5, които са отговорни за метаболизма на много голям брой лекарства, като имunosупресори (напр. циклоспорин, такролимус), перорални контрацептиви (вж. по-долу) и някои други антиепилептични лекарствени продукти (напр. карбамазепин), което води до по-ниски плазмени концентрации на тези лекарства (вж. таблицата по-долу, обобщаваща резултатите с други антиепилептични лекарствени средства).

*In vitro* окскарбазепин и МХП са слаби индуктори на УДФ-глюкуронил трансферазите (ефектите върху отделните ензими от това семейство не са известни). Следователно *in vivo* окскарбазепин и МХП могат да имат слаб индукторен ефект върху метаболизма на лекарствата, които се елиминират основно чрез конюгиране от УДФ-глюкуронил трансферазите. При започване на лечението с Трилептал или промяна на дозата може да се необходими 2 до 3 седмици за достигане на нивото на индукция

При преустановяване на терапията с Трилептал може да се наложи намаляване на дозата на съпътстващите лекарства и това трябва да се прецени чрез клинично проследяване и/или мониториране на плазмените нива. Индукцията изглежда постепенно намалява за 2 до 3 седмици след спиране на лечението.

**Хормонални контрацептиви:** За Трилептал е доказано, че повлиява двете съставки на пероралните контрацептиви етинилестрадиол (ЕЕ) и левоноргестрел (LNG). Средните стойности на AUC за ЕЕ и LNG се понижават съответно с 48-52% и 32-52%. Следователно, едновременната употреба на Трилептал с хормонални контрацептивни средства може да направи този вид контрацепция неефективна (вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”). Трябва да се използва друг надежден метод за контрацепция.



## Инхибиране на ензимите

Окскарбазепин и МХП инхибират CYP2C19. Поради това е възможно да възникнат лекарствени взаимодействия при едновременното прилагане на Трилептал с други лекарства, които се метаболизират главно чрез CYP2C19 (напр. фенитоин). Плазмените нива на фенитоин се повишават с до 40%, когато Трилептал се дава в дози над 1200 mg/ден (вж. таблицата по-долу, обобщаваща резултатите с други антиконвулсанти). В този случай може да се наложи понижаване на дозата на прилагания фенитоин (вж. 4.2).

## Антиепилептични лекарства

Възможните взаимодействия между Трилептал и други антиепилептични лекарства са оценени в условия на клинични проучвания. Ефектът на тези взаимодействия върху средните AUCs и  $C_{min}$  е обобщен в следващата таблица.

## Обобщение на взаимодействията на антиепилептичните лекарства с Трилептал

Антиепилептично лекарство	Влияние на Трилептал върху антиепилептичното лекарство	Влияние на антиепилептичното лекарство върху МХП
Комбинирано приложение	Концентрация	Концентрация
Карбамазепин	0-22% понижение (30% повишение на carbamazepine-epoxide)	40% понижение
Клобазам	Не е проучено	Не оказва влияние
Фелбамат	Не е проучено	Не оказва влияние
Ламотрижин	Леко повишение*	Не оказва влияние
Фенобарбитал	14-15% повишение	30-31% понижение
Фенитоин	0-40% повишение	29-35% понижение
Валпроева киселина	Не оказва влияние	0-18% понижение

\* Предварителните резултати показват, че окскарбазепин може да доведе до по-ниски концентрации на ламотрижин, което може да е от значение при деца, но възможността за взаимодействие на окскарбазепин изглежда е по-ниска от наблюдаваната при съпътстващо лечение с ензимни индуктори (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин)

Доказано е, че мощните индуктори на цитохром P450 изоензимите (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) показват понижаване на плазмените нива на МХП (29-40%) при възрастни, а при деца на възраст от 4 до 12 години клирънсът на МХП се повишава с приблизително 35%, ако се прилага едно от трите антиепилептични лекарства, които са ензимни индуктори, в сравнение с прилагането им като монотерапия. Комбинираната терапия с Трилептал и ламотрижин е свързана с повишен риск за нежелани реакции (гадене, сомнолентност, замаяност и главоболие). Ако съвместно с Трилептал се прилагат един или няколко антиепилептични лекарствени продукта, за всеки конкретен случай може да се обмисли внимателно понижаване на дозата и/или мониториране на плазмените нива, особено при деца, които се лекуват и с ламотрижин.

При употреба на Трилептал не се наблюдава автоиндукция.



## **Взаимодействие с други лекарства**

Циметидин, еритромицин, виллоксазин, варфарин и декстропропосифен не оказват влияние върху фармакокинетиката на МХП.

Теоретично е възможно взаимодействието между окскарбазепин и MAO-инхибитори поради структурното сходство на окскарбазепин с трицикличните антидепресанти.

В клинични проучвания са включвани пациентите на лечение с антидепресанти и не са наблюдавани никакви взаимодействия.

Комбинацията от литий и окскарбазепин може да причини повишена невротоксичност.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### **Бременност**

#### **Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарства като цяло:**

Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия честотата на малформации е два до три пъти по-висока от честотата от приблизително 3% при общата популация. В лекуваната популация е отбелязано нарастване честотата на малформациите при жените, подложени на политерапия. Не е изяснена обаче степента, до която за това допринася лечението и/или заболяването.

Освен това ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

#### **Риск, свързан с окскарбазепин:**

Клиничните данни за експозиция по време на бременността все още са недостатъчни, за да се оцени тератогенния потенциал на окскарбазепин. При проучвания върху животни са наблюдавани повишена ембрионална смъртност, забавяне на растежа и малформации при токсични за майката дозови нива (вж. точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност").

Като се има пред вид това:

- Ако жена, получаваща Трилептал, забременее или планира бременност употребата на този продукт трябва внимателно да се преоцени. Трябва да се дават минимални ефективни дози и винаги, когато е възможно трябва да се предпочита монотерапията поне през първите три месеца от бременността.
- Пациентите трябва да се консултират по отношение възможността за повишен риск от малформации и да имат възможност за пренатален скрининг.
- По време на бременност ефективното антиепилептично лечение с окскарбазепин не трябва да се прекъсва, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

#### **Мониториране и превенция:**

Антиепилептичните лекарства могат да доведат до дефицит на фолиева киселина, което е възможна допълнителна причина за аномалии на плода. Добавянето на фолиева киселина се препоръчва преди и по време на бременност. Тъй като ефективността на това лечение не е доказана, то специализирана пренатална диагностика може да се предложи дори за жените с добавка на фолиева киселина.

Поради физиологичните промени по време на бременността е възможно в хода на бременността да настъпи постепенно понижаване на плазмените нива на активния метаболит на окскарбазепина, 10-монохидрокси производното МХП. Препоръчва се внимателно мониториране на клиничния отговор при жени, лекувани с Trileptal по време на бременността, да се има предвид установяването на промени в плазмените концентрации на МХП, за да може да се осигури поддържането на адекватен контрол на пристъпите през цялата бременност.





послеродовия период също може да се обмисли проследяване на плазмените нива на МХП, особено в случаите, когато дозата на медикамента е била повишена по време на бременността.

#### При новородени:

Съобщават се хеморагични нарушения на новороденото, причинени от антиепилептични средства. Като предпазна мярка трябва да се прилага витамин К<sub>1</sub> през последните няколко седмици от бременността, както и на новороденото.

#### Кърмене

Окскарбазепин и неговият активен метаболит (МХП) преминават в майчината кърма на човек. И за двете вещества е установено съотношение на концентрациите в кърмата и плазмата от 0,5. Не са известни ефектите върху детето, изложено на Трилептал чрез такъв път на приложение. Следователно Трилептал не трябва да се използва по време на кърмене.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Употребата на Трилептал се свързва с нежелани реакции като замаяност или сомнолентност (вж. точка 4.8 "Нежелани ефекти"). Затова пациентите трябва да бъдат предупредени, че физическите и/или психическите им способности, необходими при работа с машини или шофиране могат да бъдат нарушени.

#### 4.8 Нежелани реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са сомнолентност, главоболие, замаяност, диплопия, гадене, повръщане и умора, и се наблюдават при повече от 10% от пациентите.

Профилът на нежеланите реакции по системи се основава на нежеланите реакции от клиничните проучвания, оценени във връзка с Трилептал. Освен това под внимание са взети и клинично значими съобщения за случаи на нежелани реакции от проучвания при пациенти с известна самоличност и следрегистрационни проучвания.

*Оценка на честотата\**: - много чести:  $\geq 1/10$ ; чести:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; нечести:  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ; редки:  $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ; много редки:  $< 1/10\ 000$ ;

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по нарастване на тежестта им.

<b>Нарушения на кръвоносната и лимфна системи</b>	
Нечести	Левкопения.
Много редки	Потискане на костния мозък, апластична анемия, агранулоцитоза, панцитопения, неутропения, тромбоцитопения.
<b>Нарушения на имунната система</b>	

\* класификация на честотата според CIOMS III



Много редки	Свръхчувствителност (включително свръхчувствителност с полиорганно засягане) характеризираща се с обрив или повишена температура. Могат да бъдат засегнати други органи и системи като кръвта и лимфната система (напр. еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, лимфаденопатия, спленомегалия) черен дроб (напр. отклонения от нормалните показатели за чернодробна функция, хепатит), мускули и стави (напр. подуване на ставите, миалгия, артралгия), нервната система (напр. чернодробна енцефалопатия), бъбреците (напр. протеинурия, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност), белите дробове (напр. диспнея, белодробен оток, астма, бронхоспазъм, интерстициална белодробна болест), ангиоедем, анафилактични реакции.
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Много редки	Хипонатриемия.  Хипонатриемия, свързана с признаци и симптоми като гърчове, обърканост, понижено ниво на съзнателност, енцефалопатия (вж. също "Нарушения на централна нервна система" за други нежелани ефекти), нарушения на зрението (т.е. замъглено виждане), повръщане, гадене <sup>†</sup> , хипотиреоидизъм
<b>Психични нарушения</b>	
Чести	Състояние на обърканост, депресия, апатия, нервна възбуда (напр. нервност), нестабилност на афектите.
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести	Сънливост, главоболие, замаяност.
Чести	Атаксия, тремор, нистагъм, нарушения на вниманието, амнезия.
<b>Нарушения на очите</b>	
Много чести	Диплопия.
Чести	Замъглено виждане, зрителни нарушения.



<b>Нарушения на ухото и вътрешното ухо</b>	
Чести	Световъртеж.
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Много редки	Аритмия, атриовентрикуларен блок.
<b>Съдови нарушения</b>	
Много редки	Хипертония.
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, повръщане.
Чести	Диария, констипация, коремна болка.
Много редки	Панкреатит и/или повишение на липазата и/или амилазата
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Много редки	Хепатит.
<b>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</b>	
Чести	Обрив, алопеция, акне.
Нечести	Уртикария.
Много редки	Ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), erythema multiforme (вж. раздел 4.4 “Специални предупреждения и специални предупреждения при употреба”).
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</b>	
Много редки	Системен лупус еритематозус.
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане</b>	
Много чести	Умора.
Чести	Астения.
<b>Изследвания</b>	
Нечести	Повишение на чернодробните ензими, повишение на алкалната фосфатаза.

† Много рядко при употреба на Трилептал може да се развие клинично значима хипонатриемия (натрий <125 mmol/l). Тя обикновено настъпва през първите 3 месеца от лечението с Трилептал, въпреки че има пациенти, които за първи път достигат серумен натрий <125 mmol/l повече от 1 година след започване на лечението (вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).



## 4.9 Предозиране

Съобщават се отделни случаи на предозиране. Максималната приета доза е приблизително 24 000 mg. Всички пациенти се възстановяват след симптоматично лечение. Симптомите на предозиране включват сомнолентност, замаяност, гадене, повръщане, хиперкинезия, хипонатриемия, атаксия и нистагъм. Няма специфичен антидот. Трябва да бъде назначено съответното симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се има пред вид отстраняване на лекарството чрез стомашна промивка и/или инактивиране чрез приемане на активен въглен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Антиепилептични средства

АТС код: N03AF02

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакологичната активност на окскарбазепин се проявява основно чрез неговия метаболит (МХП) (вж. точка 5.2 “Фармакокинетични свойства” – Биотрансформация). Приема се, че механизмът на действие на окскарбазепин и МХП се основава главно на блокиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудените мембрани на нервните клетки, инхибиране на повторното невронално активиране и отслабване на предаването на синаптичните импулси. Освен това повишената пропускливост за  $K^+$  йони и модулация на високоволтажните активирани  $Ca^{2+}$  канали могат също да допринесат за антиконвулсивните ефекти на лекарството. Не са открити значими взаимодействия с мозъчен невромедиатор или с рецепторни модулатори.

Окскарбазепин и неговият активен метаболит (МХП) са мощни и ефикасни антиконвулсивни лекарства при животни. Те предпазват гризачите от генерализирани тонично-клонични и, в по-малка степен, от клонични гърчове, и премахват или понижават честотата на хронично рецидивиращи парциални гърчове при резус макаци с алуминиеви имплантанти. Не се наблюдава толерантност (т.е. отслабване на антиконвулсивната активност) към тонично-клоничните гърчове при мишки и плъхове, които са третирани ежедневно в продължение на 5 дни или 4 седмици съответно с окскарбазепин или МХП.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

След перорално приложение на Трилептал, окскарбазепин напълно се абсорбира и се метаболизира изцяло до неговия фармакологично активен метаболит (МХП).

След приложение на единична доза от 600 mg Трилептал при здрави мъже доброволци на гладно, средната стойност на  $C_{max}$  на МХП е 24.9  $\mu\text{mol/l}$ , със съответно средно  $t_{max}$  от 6 часа.

При изследване на масовото равновесие при мъже, само 2% от общата радиоактивност в плазмата се дължи на непроменения окскарбазепин, приблизително 70% се дължи на МХП, а останалата част се отнася за несъществени вторични метаболити, които бързо се отстраняват.

Храната не оказва влияние върху скоростта и степента на абсорбция на окскарбазепин, следователно Трилептал може да бъде приеман с или без храна.

#### Разпределение

Привидният обем на разпределение на МХП е 49 литра.

Приблизително 40% от МХП са свързани със серумни белтъци, предимно албумин. Свързването с белтъците е независимо от серумната концентрация в границите на терапевтичните дози. Окскарбазепин и МХП не се свързват с алфа-1-кисел гликопротеин.



Окскарбазепин и МХП преминават плацентата. В един случай неонаталната и майчината концентрации на МХП са сходни.

### **Биотрансформация**

Окскарбазепин бързо се редуцира от цитозолните ензими в черния дроб до МХП, което има основно значение за фармакологичния ефект на Трилептал. МХП се метаболизира чрез свързване с глюкуроновата киселина. Малки количества (4% от дозата) се окисляват до фармакологично неактивен метаболит (10,11-дихидрокси-производно, ДХП).

### **Елиминиране**

Окскарбазепин се елиминира от организма главно под формата на метаболити, които се екскретират основно през бъбреците. Повече от 95% от дозата се отделя с урината, като непромененият окскарбазепин е по-малко от 1%. С фецеса се отделят по-малко от 4% от приложената доза. Приблизително 80% от дозата се екскретира с урината или под формата на глюкурониди на МХП (49%), или като непроменено МХП (27%), докато неактивното ДХП е около 3%, а конюгатите на окскарбазепин – 13% от дозата.

Окскарбазепин бързо се елиминира от кръвната плазма със стойности на привидния полуживот между 1,3 и 2,3 часа. Обратно, привидният полуживот на МХП в плазмата е средно  $9,3 \pm 1,8$  часа.

### **Пропорционалност на дозите**

При пациенти, приемали Трилептал два пъти дневно, равновесните концентрации на МХП в плазмата се достигат в рамките на 2 – 3 дни. В равновесно състояние фармакокинетиката на МХП е линейна в дозовия обхват между 300 и 2400 mg/ден и показва пропорционалност на дозите.

### **Специални групи пациенти**

#### **Пациенти с чернодробни увреждания**

Фармакокинетичните свойства и метаболизмът на окскарбазепин и МХП са оценени при здрави доброволци и хора с чернодробни увреждания след прилагане на единична перорална доза от 900 mg. Леките до умерени чернодробни увреждания не повлияват фармакокинетиката на окскарбазепин и МХП. Трилептал не е изследван при пациенти с остри чернодробни увреждания.

#### **Пациенти с бъбречни увреждания**

Съществува линейна зависимост между креатининовия клирънс и бъбречния клирънс на МХП. При прилагане на единична доза от 300 mg Трилептал на пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 30 ml/мин), времето на полуелиминиране на МХП се удължава с 60-90% (16 до 19 часа), с двукратно повишение на AUC в сравнение с възрастни с нормална бъбречна функция (10 часа).

### **Деца**

Фармакокинетиката на Трилептал е изследвана при клинични проучвания с деца, приемащи Трилептал в дози 10-60 mg/kg/ден. Преизчисленият според възрастта клирънс на МХП се понижава с нарастване на възрастта и теглото, приближавайки се до този за възрастни. Средният преизчислен според възрастта клирънс при деца на възраст от 4 до 12 години е приблизително с 40% по-висок от този при възрастни. Следователно експозицията на МХП при тези деца се очаква да е около две трети от тази за възрастни при лечение със сходна преизчислена според теглото доза. С повишаване на теглото при пациенти на възраст над 13 години преизчисленият според теглото клирънс на МХП се очаква да достигне този при възрастни.

### **Бременност**



Поради физиологичните промени по време на бременността е възможно в хода на бременността да настъпи постепенно понижаване на плазмените нива на МХП (вж. точка 4.6).

### **Пациенти в напреднала възраст**

След приложение на единична (300 mg) или многократни дози (600 mg/ден) Трилептал при доброволци в напреднала възраст (60 – 82 години), максималните плазмени концентрации и стойностите на AUC за МХП са с 30% до 60% по-високи, отколкото при по-млади доброволци (18 – 32 години). Сравнения на креатининовия клирънс при млади доброволци и доброволци в напреднала възраст показват, че разликата се дължи на зависимото от възрастта понижение на креатининовия клирънс. Няма специални препоръки за дозиране, тъй като терапевтичните дози се регулират според индивидуалните особености.

### **Пол**

Не се наблюдават свързани с пола фармакокинетични различия между деца, възрастни или пациенти в напреднала възраст.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на данните от проучванията за токсичност на многократните дози, безопасност и генетична токсичност на окскарбазепин и фармакологично активния му метаболит – монохидроксилното му производно (МХП).

Наблюдават се доказателства за нефротоксичност при проучвания на токсичността на многократните дози при плъхове, но не и при проучвания при мишки и кучета. Тъй като липсват съобщения за такива промени при пациенти, клиничната значимост на тези данни при плъхове остава неустановена.

Пробите с имуностимулиране при мишки показват, че МХП (и в по-малка степен окскарбазепин) може да индуцира реакции на свръхчувствителност от забавен тип.

Проучванията върху животни разкриват ефекти като повишение честотата на ембрионална смъртност, както и забавяне в пре- и/или постнаталния растеж при дози, токсични за майката. При едно от осемте проучвания на ембрионална токсичност, които са проведени или с окскарбазепин или с неговия фармакологично активен метаболит (МХП), в токсични и за майката дози (вж. точка 4.6 “Бременност и кърмене”) се наблюдава повишение на аномалиите на плода при плъхове.

При проучванията за канцерогенност при третираните животни е предизвикана поява на тумори на черния дроб (плъхове и мишки), тестисите и на гранулозните клетки на женския генитален тракт (плъхове). Появата на чернодробни тумори най-вероятно е следствие от индуцирането на чернодробните микрозомални ензими, което въпреки, че не може да бъде изключено, е слабо изразено или липсва при пациенти, лекувани с Трилептал. Тестикуларните тумори вероятно са били предизвикани от повишение в концентрациите на лутеинизиращия хормон. Поради липсата на подобен ефект при хората, се приема, че тези тумори нямат клинично значение. При проучването на канцерогенността на МХП при плъхове, се наблюдава дозо-зависимо повишение на честотата на гранулозноклетъчни тумори на женския генитален тракт (шийка и влагалище). Тези ефекти възникват при степен на експозиция, сравнима с очакваната клинична експозиция. Механизмът на развитие на тези тумори не е изяснен. Поради тази причина не е известна клиничната значимост на тези тумори.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

пречистена вода, сорбитол, пропилен гликол, дисперсионна целулоза, аскорбинова киселина (E 300), сливово-лимонов аромат, метилпарахидроксибензоат (E 218), макрогол стеарат 400, етанол, сорбинова киселина (E 200), натриев захарин, пропил парахидроксибензоат (E 216).

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

Да се използва до 7 седмици след първоначалното отваряне на бутилката.

### **6.4 Специални мерки при съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от кафяво (кехлибарено) стъкло тип III, съдържаща 250 ml перорална суспензия. Бутилката е снабдена с капачка, която предотвратява отварянето от деца и е опакована в картонена кутия заедно със 10 ml полипропиленова спринцовка и специален ("press-in") адаптер.

Опаковка: 1 бутилка.

### **6.6 Специални предпазни мерки при употреба и изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Германия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Trileptal 60 mg/ml oral suspension: 200204869. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

14. юни 2002 г.

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

14.10.2008 г.

