

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 10.04.09 4684
Одобрено: 27/ 25.11.08

1. Име на лекарствения продукт

Trileptal® 150 mg film-coated tablets

Trileptal® 300 mg film-coated tablets

Trileptal® 600 mg film-coated tablets

Трилептал 150 mg филмирани таблетки

Трилептал 300 mg филмирани таблетки

Трилептал 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg, 300 mg или 600 mg окскарбазепин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

150 mg: бледо сиво-зелени овални таблетки, с делителна черта от двете страни. Надпис "T/D" от едната страна и "C/G" от другата.

300 mg: жълти овални таблетки, с делителна черта от двете страни. Надпис "TE/TE" от едната страна и "CG/CG" от другата.

600 mg: бледорозови овални таблетки, с делителна черта от двете страни. Надпис "TF/TF" от едната страна и "CG/CG" от другата.

Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

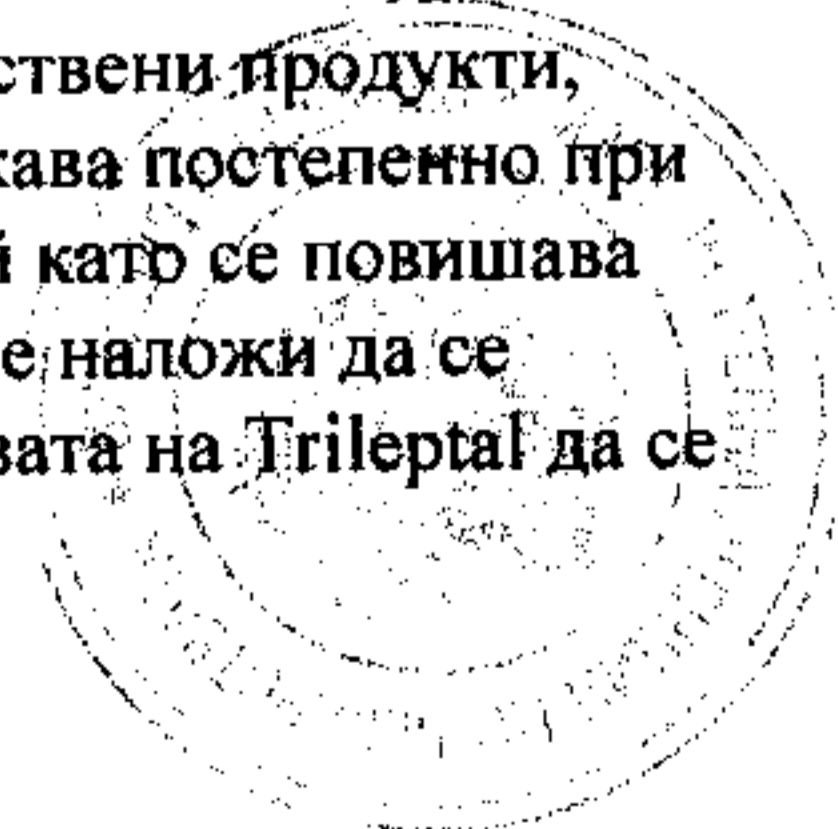
4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Като моно- или допълнителна терапия лечението с Trileptal се започва с клинично ефективна доза, разделена на два приема. Дозата може да бъде увеличена в зависимост от клиничния отговор на пациента. Когато Trileptal заменя други антиепилептични лекарствени продукти, дозата на съпътстващото антиепилептично лекарство(а) трябва да се понижава постепенно при започване на лечение с Trileptal. При употреба като адювантна 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 Trileptal да се повишава по-бавно (вж. точка 4.5)



Trileptal може да се приема с или без храна.

Следните препоръките за дозиране са приложими за всички пациенти при липса на нарушение на бъбречната функция (вж. точка 5.2). Не е необходимо мониториране на плазмените нива с цел оптимизиране на лечението с Trileptal.

Таблетките имат делителна черта и могат да бъдат разделени на две половинки, за да може да се преглътне по-лесно от пациента. Въпреки това, таблетките не могат да бъдат разделени на две еднакви дози. За деца, които не могат да преглъщат таблетки или в случаите, когато необходимата доза не може да се приложи с използване на таблетки, е осигурен Trileptal под формата на перорална суспензия.

Възрастни пациенти

Монотерапия

Лечението с Trileptal 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 желания 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 Trileptal 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 Trileptal.

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

Адювантна терапия

Лечението с Trileptal 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 желания клиничен ефект началната доза може да се увеличава през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението с максимум 600 mg/ден. Терапевтични отговори се наблюдават при дози между 600 mg/ден и 2400 mg/ден.

При едно контролирано проучване на адювантната 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. Дневни 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.

Деца

Както като моно-, така и като адювантна терапия, лечението с Trileptal трябва да се започне с доза от 8-10 mg/kg/ден, разделена на два приема. При адювантна терапия терапевтичните ефекти се наблюдават при средна поддържаща доза от приблизително 30 mg/kg/ден. При клинични показания за постигане на желания 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).

Trileptal се препоръчва за употреба при деца над 6-годишна възраст. Безопасността и ефикасността му са оценени при клинични проучвания, включващи приблизително 230 деца на

възраст под 6 години (до 1 месец). Trileptal 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 Trileptal не е проучвано при пациенти с тежки чернодробни увреждания, поради което е необходимо особено внимание при дозиране на Trileptal при тази група пациенти (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречни увреждания

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min), лечението с Trileptal 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).

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

В постмаркетинговия период са получени съобщения за реакции на свръхчувствителност от Тип I (незабавни), включващи обрив, сърбеж, уртикария, ангиоедем и анафилаксия. Случаи на анафилаксия и ангиоедем засягащ ларинкса, глотиса, устните и клепачите са съобщавани при пациенти след прием на първата или последващите дози Trileptal. В случай че при пациента настъпят тези реакции след лечение с Trileptal, 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 Trileptal (вж. точка 4.8).

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). При поява на признаци и симптоми, наподобяващи реакции на свръхчувствителност, приема на Trileptal трябва незабавно да бъде преустановен.

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 Trileptal. При пациентите с тежки кожни реакции може да се наложи хоспитализация, тъй като тези състояния могат да са животозастрашаващи и в много редки случаи - фатални. Такива случаи, свързани с употреба на Trileptal, 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 Trileptal. Състоянието на пациентите, които развият кожна реакция при употреба на Trileptal трябва бързо да бъде преценено и незабавно да се преустанови лечението с Trileptal, освен ако обривът очевидно не е свързан с приложение на лекарството. В случай на преустановяване на

лечението трябва да се обсъди заменянето на Trileptal с лечение с друго антиепилептично средство, за да се избегнат пристъпите след спиране на лечението. Лечението с Trileptal не трябва да се започва отново при пациенти, които са го прекратили поради реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

Хипонатриемия

При до 2,7% от пациентите, лекувани с Trileptal, 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 Trileptal, при прекратяване на приема или при консервативно лечение на пациента (напр. ограничаване приема на течности). При пациенти с предхождащи бъбречни увреждания, свързани с понижени стойности 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 Trileptal, 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 Trileptal се появят симптоми на възможна хипонатриемия (вж. точка 4.8), 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 нарушаване на провеждането на импулси в сърцето, пациентите с предхождащи проводни нарушения (напр. атрио-вентрикуларен блок, аритмия) трябва да бъдат проследявани 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 обсъди спиране на терапията с Trileptal.

Хематологични реакции

По време на постмаркетинговия опит при лечение на пациенти с Trileptal са наблюдавани много редки съобщения за агранулоцитоза, апластична анемия и панцитопения (вж. точка 4.8).

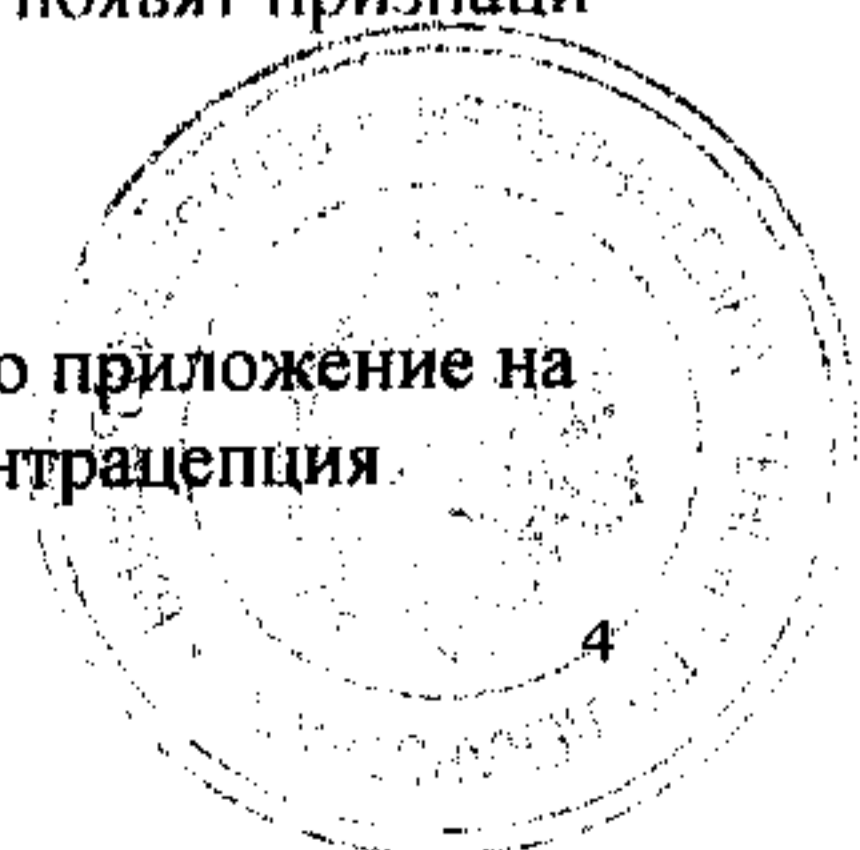
При поява на доказателство за значително потискане на костния мозък, трябва да се обсъди прекратяване на приема на лекарствения продукт.

Суицидно поведение

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и 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 Trileptal с хормонални контрацептивни средства може да направи този вид контрацепция



неефективна (вж. точка 4.5). При употреба на Trileptal се препоръчват допълнителни нехормонални форми на контрацепция.

Алкохол

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

Прекратяване на приема

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти 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 имуносупресори (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 Trileptal или промяна на дозата може да се необходими 2 до 3 седмици за достигане на ново ниво на индукция

При преустановяване на терапията с Trileptal 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.

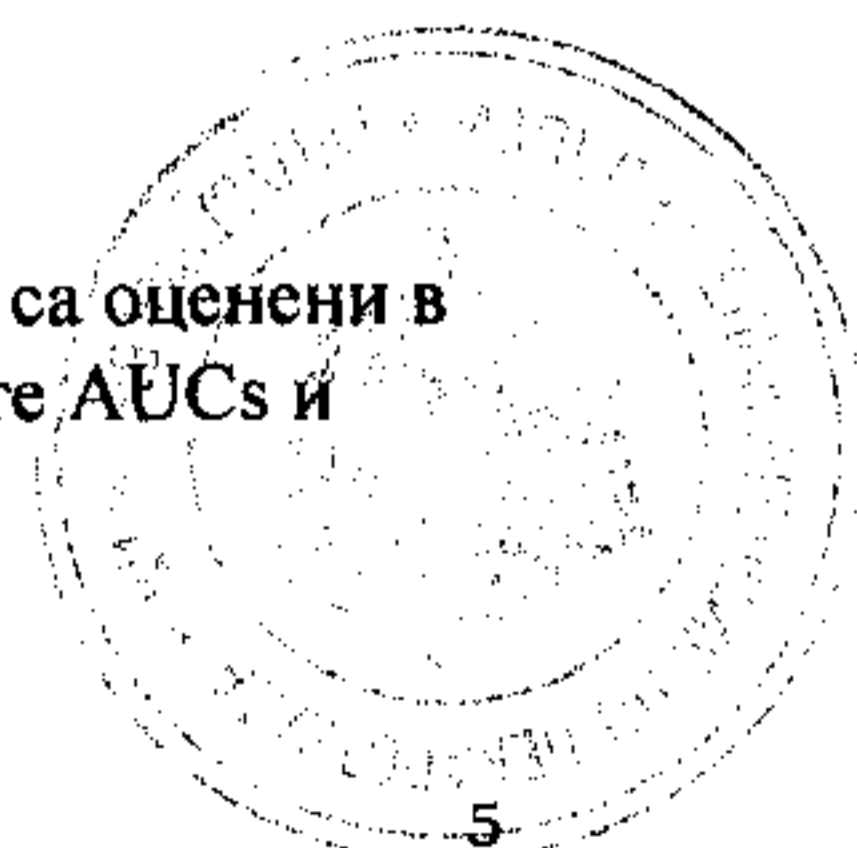
Хормонални контрацептиви: За Trileptal е доказано, че повлиява двете съставки на пероралните контрацептиви етинилестрадиол (ЕЕ) и левоноргестел (LNG). Средните стойности на AUC за ЕЕ и LNG се понижават съответно с 48-52% и 32-52%. Следователно, едновременната употреба на Trileptal с хормонални контрацептивни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

Инхибиране на ензимите

Окскарбазепин и МХП инхибират СYP2C19. Поради това е възможно да възникнат лекарствени взаимодействия при едновременното прилагане на Trileptal с други лекарства, които се метаболизират главно чрез СYP2C19 (напр. фенитоин). Плазмените нива на фенитоин се повишават с до 40%, когато Trileptal 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. точка 4.2).

Антиепилептични лекарствени продукти

Възможните взаимодействия между Trileptal 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 Trileptal

Антиепилептичен лекарствен продукт	Влияние на Trileptal върху антиепилептичния лекарствен продукт	Влияние на антиепилептичния лекарствен продукт върху МХП
Комбинирано приложение	Концентрация	Концентрация
Карбамазепин	0-22% понижение (30% повишение на карбамазепин-епоксид)	40% понижение
Клобазам	Не е проучено	Не оказва влияние
Фелбамат	Не е проучено	Не оказва влияние
Ламотрижин	Леко понижение*	Не оказва влияние
Фенобарбитон	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, фенобарбитон и фенитоин)

Доказано е, че мощните индуктори на цитохром Р450 изоензимите (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитон) 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 Trileptal и ламотрижин е свързана с повишен риск за нежелани реакции (гадене, сомнолентност, замайване и главоболие). Ако съвместно с Trileptal се прилагат един или няколко антиепилептични лекарствени продукта за всеки конкретен случай може да се обмисли внимателно понижение на дозата и/или мониториране на плазмените нива, особено при деца, които се лекуват и с ламотрижин.

При употреба на Trileptal не се наблюдава автоиндукция.

Взаимодействие с други лекарствени продукти

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

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

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

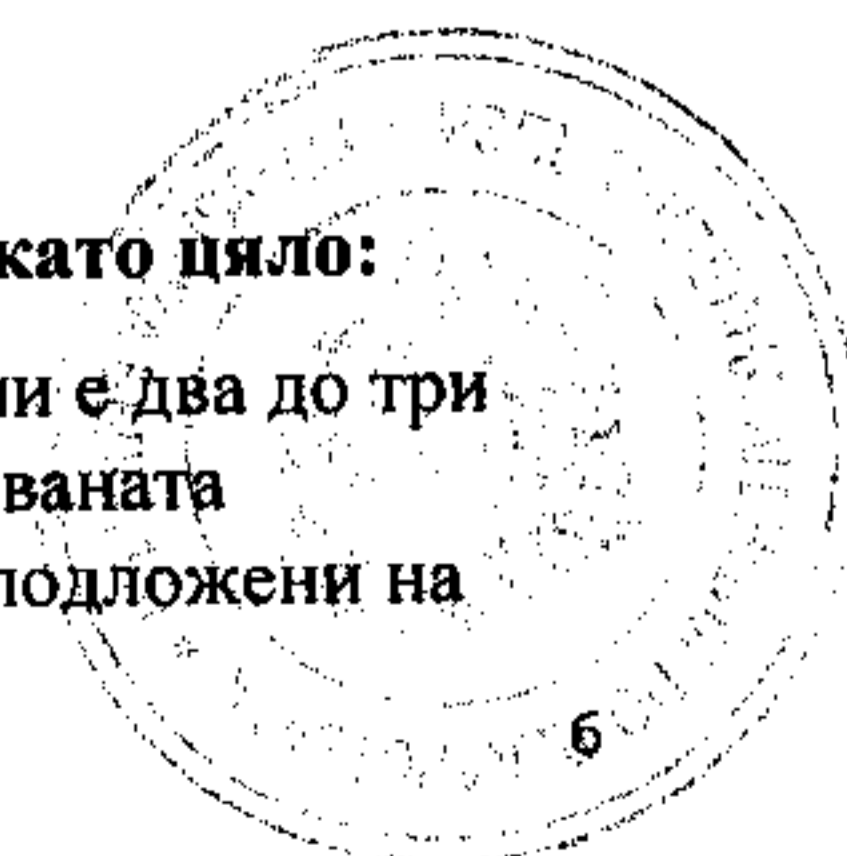
Комбинацията от литий и окскарбазепин може да причини повишена невротоксичност.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени средства 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% в 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).

Като се има предвид това:

- Ако жена, получаваща Trileptal, 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 и 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. В 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

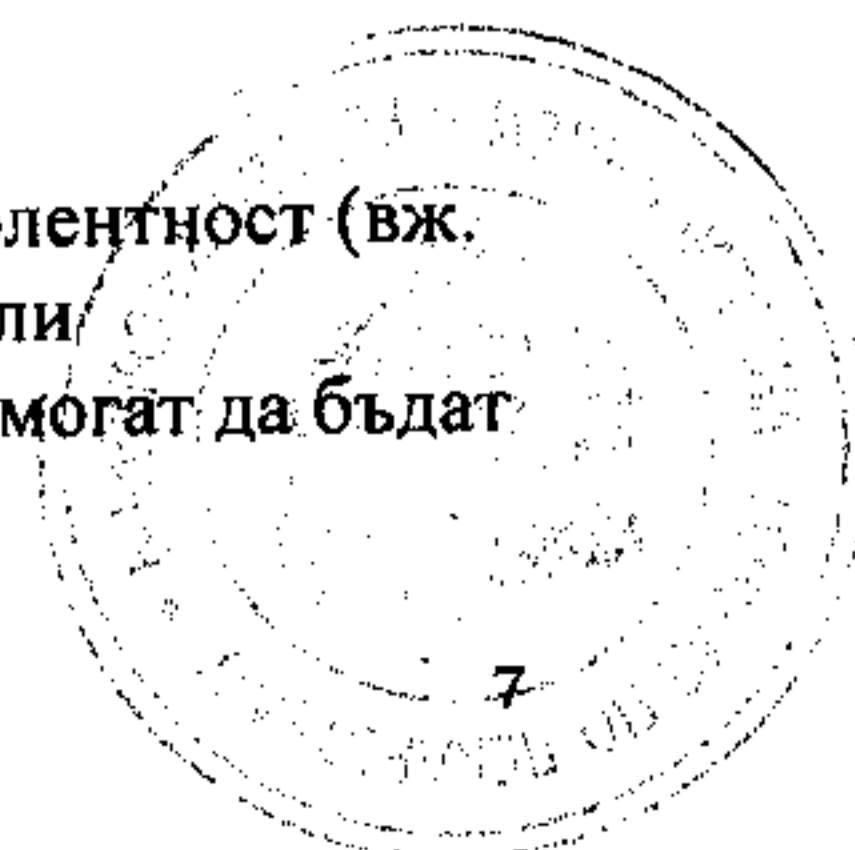
Съобщават се хеморагични нарушения на новороденото, причинени от антиепилептични средства. Като предпазна мярка трябва да се прилага витамин К₁ през последните няколко седмици от бременността, както и на новороденото.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Употребата на Trileptal се свързва с нежелани реакции като замаяност или сомнолентност (вж. точка 4.8). 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 лекарствени 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 Trileptal. 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

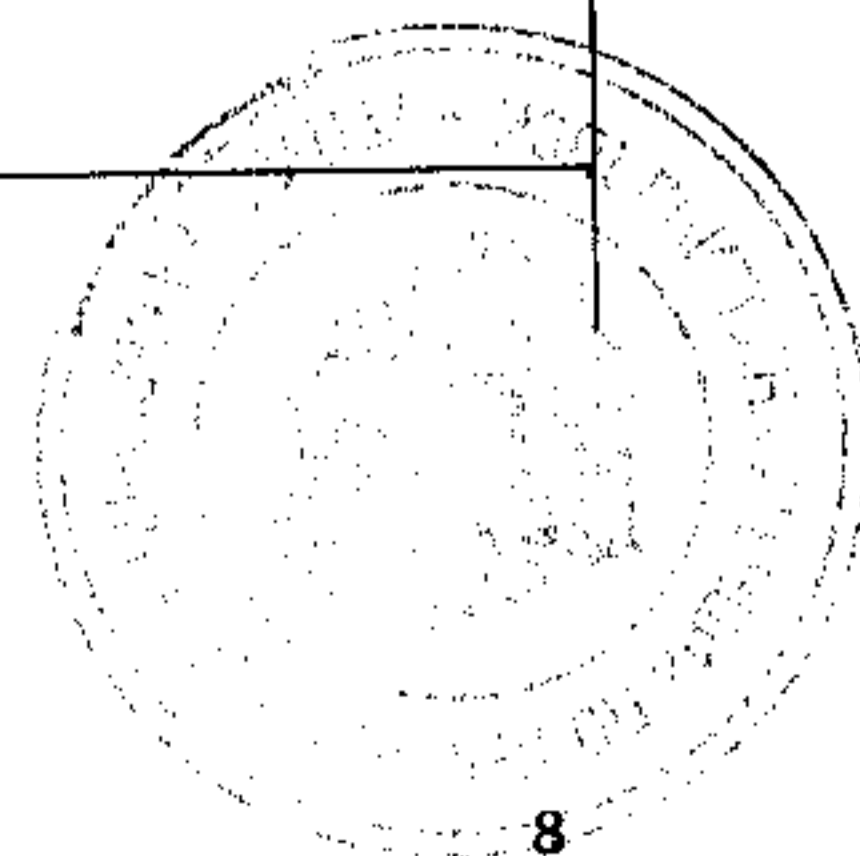
Оценка на честотата* : - много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100 - < 1/10$; нечести:

$\geq 1/1000 - < 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$; много редки: $< 1/10\ 000$; с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

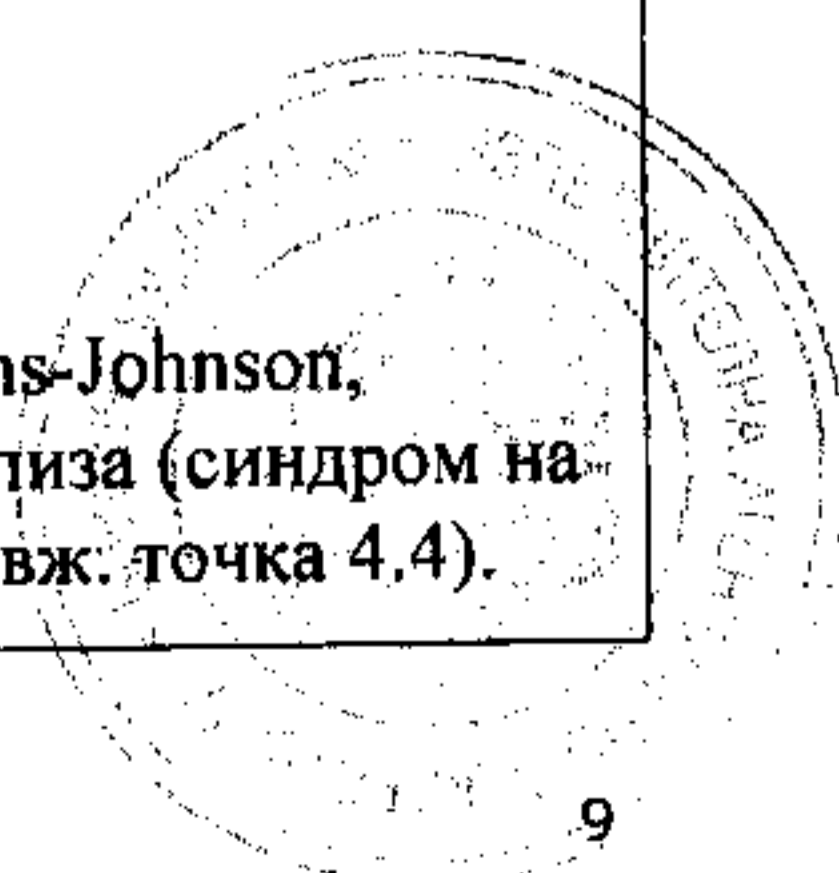
При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	
Нечести	левкопения.
Много редки	тромбоцитопения.
С неизвестна честота	потискане на костния мозък, апластична анемия, агранулоцитоза, панцитопения, неутропения
Нарушения на имунната система	
Много редки	свръхчувствителност (включително свръхчувствителност с полиорганно засягане) характеризираща се с обрив или повишена температура. Могат да бъдат засегнати други органи и системи като кръвоносната и лимфната система (напр. еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, лимфаденопатия, спленомегалия) черния дроб (напр. отклонения от нормалните показатели за чернодробна функция, хепатит), мускулите и ставите (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.
С неизвестна честота	анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	

* класификация на честотата според CIOMS III



Чести	хипонатриемия.
Много редки	хипонатриемия, свързана с признаци и симптоми на гърчове, обърканост, понижено ниво на съзнанието, енцефалопатия (вж. също "Нарушения на централна нервна система" за други нежелани реакции), нарушения на зрението (напр. замъглено виждане), повръщане, гадене [†] , хипотиреоидизъм.
Психични нарушения	
Чести	състояние на обърканост, депресия, апатия, нервна възбуда (напр. нервност), лабилност на чувствата.
Нарушения на нервната система	
Много чести	сомнолентност, главоболие, замаяност.
Чести	атаксия, тремор, нистагъм, нарушения на вниманието, амнезия.
Нарушения на окото	
Много чести	диплопия.
Чести	замъглено виждане, зрителни нарушения.
Нарушения на ухото и вътрешното ухо	
Чести	световъртеж.
Сърдечни нарушения	
Много редки	аритмия, атриовентрикуларен блок.
Съдови нарушения	
Нечести	хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене, повръщане.
Чести	диария, констипация, коремна болка.
Много редки	панкреатит и/или повишение на липазата и/или амилазата
Хепато-билиарни нарушения	
Много редки	хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	обрив, алопеция, акне.
Нечести	уртикария.
Много редки	ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), еритема мултиформе (вж. точка 4.4).



Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
Много редки	системен лупус еритематодес
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора
Чести	астения
Изследвания	
Нечести	повишение на чернодробните ензими, повишение на алкалната фосфатаза.

† Много рядко при употреба на Trileptal може да се развие клинично значима хипонатриемия (натрий <125 mmol/l). Тя обикновено настъпва през първите 3 месеца от лечението с Trileptal, 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).

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 предвид отстраняване на лекарството чрез стомашна промивка и/или инактивиране чрез приемане на активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

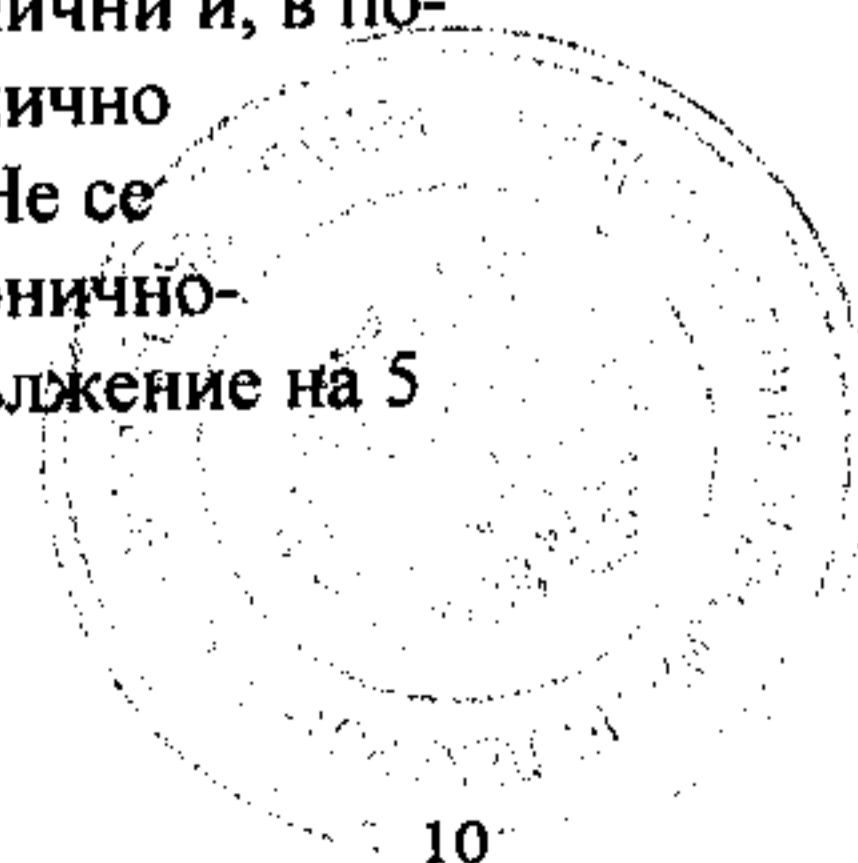
Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства

АТС код: N03A F 02

Фармакодинамични ефекти

Фармакологичната активност на окскарбазепин се проявява основно чрез неговия метаболит (МХП) (вж. точка 5.2). 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 свръхполяризираните 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 Trileptal, окскарбазепин напълно се абсорбира и се метаболизира изцяло до неговия фармакологично активен метаболит (МХП).

След приложение на единична доза от 600 mg Trileptal при здрави мъже доброволци на гладно, средната стойност на C_{max} на МХП е 34 $\mu\text{mol/L}$, със съответно средно t_{max} от 4,5 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 Trileptal може да бъде приеман със 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 Trileptal. 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 непроменен 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.

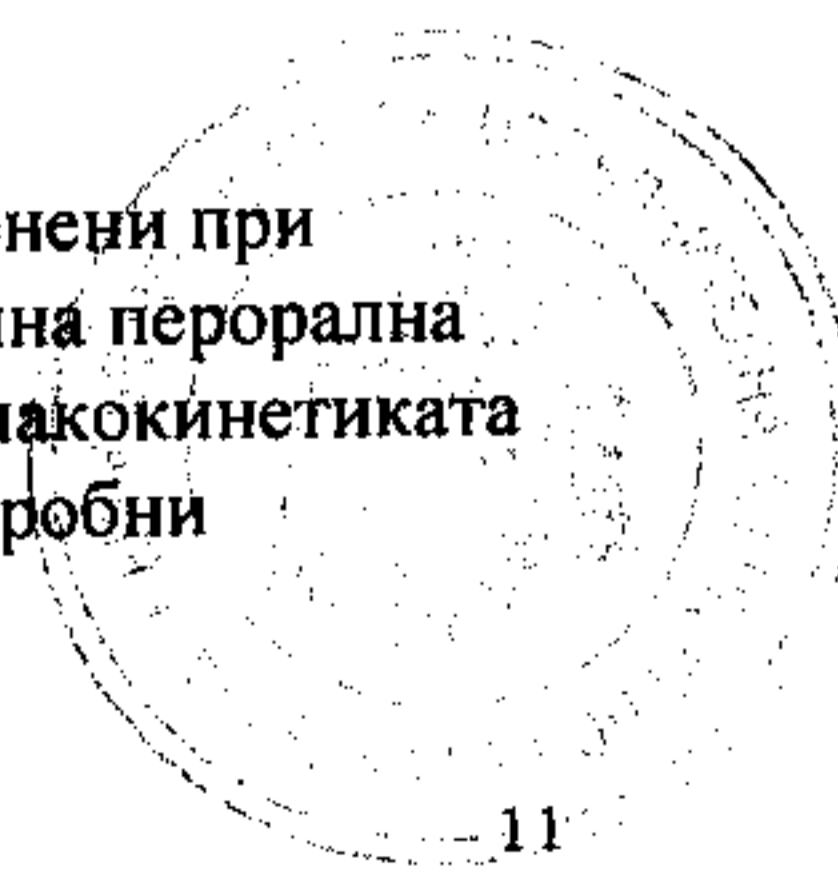
Пропорционалност на дозите

При пациенти, приемали Trileptal 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 и в дозовия обхват между 300 и 2400 mg/ден 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. Trileptal не е изследван при пациенти с тежки 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 Trileptal на пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 30 ml/мин), времето на полуживот 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 Trileptal е изследвана при клинични проучвания с деца, приемащи Trileptal в дози 10-60 mg/kg/ден. Коригираният според теглото клирънс на МХП се понижава с нарастване на възрастта и теглото, приближавайки се до този за възрастни. Средният коригиран според теглото 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) Trileptal 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 понижаване 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 при деца, възрастни или пациенти в напреднала възраст.

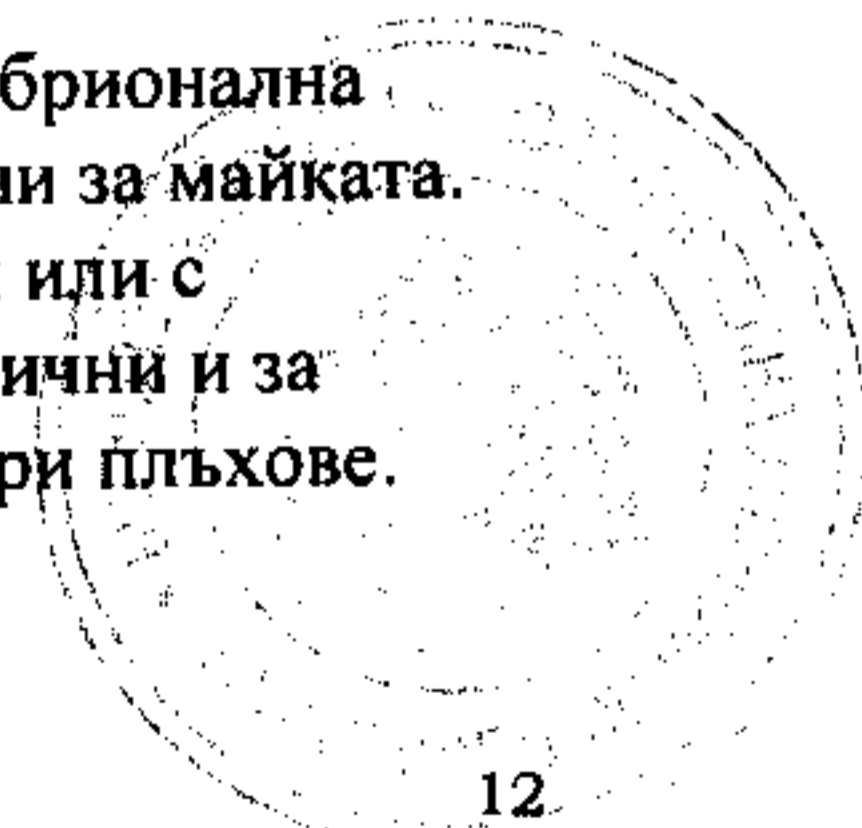
5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност на окскарбазепин и фармакологично активния му метаболит – монохидроксилното му производно (МХП).

Наблюдават се доказателства за нефротоксичност при проучвания на токсичността при многократно прилагане 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) 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 Trileptal. 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 дозозависимо повишение на честотата на гранулозно-клетъчни 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

Сърцевина на таблетката:

силициев диоксид, колоиден, безводен
целулоза микрокристална
хипромелоза
кросповидон
магнезиев стеарат.

Покритие на таблетката:

хипромелоза
талк
титаниев диоксид (E171).

Отнася се само за покритието на таблетките от 150 mg:

макрогол 4 000
железен оксид, жълт (E172);
железен оксид червен (E172);
железен оксид черен (E172).

Отнася се само за покритието на таблетките от 300 mg:

макрогол 8 000;
железен оксид, жълт (E172).

Отнася се само за покритието на таблетките от 600 mg:

макрогол 4000
железен оксид червен (E172)
железен оксид черен (E172).

6.2. Несъвместимости

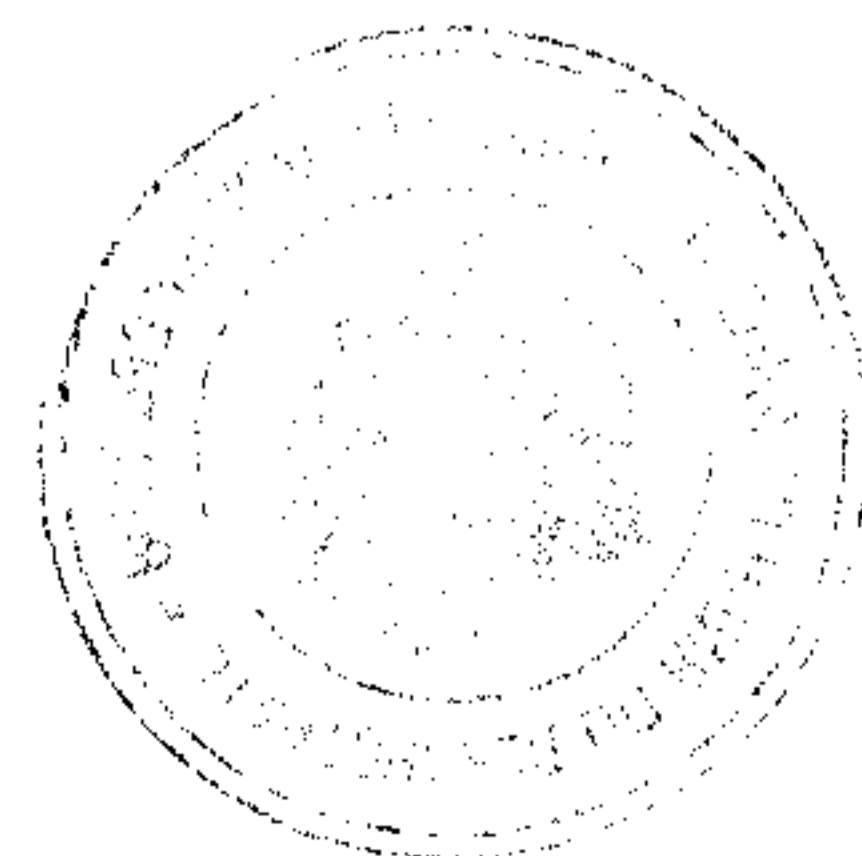
Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.



6.5 Дани за опаковката

Блистер, съдържащ 10 таблетки. Материал, от който е изработен блистерът: PVC/PE/PVDC и покрита с алуминиево фолио обратна страна.

Таблетки от 150 mg: блистерни опаковки от 30, 50, 100, 200 и/или 500 таблетки.

Таблетки от 300 mg: блистерни опаковки от 30, 50, 100, 200 и/или 500 таблетки.

Таблетки от 600 mg: блистерни опаковки от 30, 50, 100, 200 и/или 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Trileptal 150 mg:	20010441
Trileptal 300 mg:	20010387
Trileptal 600 mg:	20010386

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25.10.1994 г./подновяване 12.06.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

14.10.2008

