

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Trileptal 300 mg filmom obložene tablete

Trileptal 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trileptal 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg okskarbazepina.

Trileptal 600 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg okskarbazepina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Trileptal 300 mg filmom obložene tablete

Žute ovalne, blago bikonveksne tablete, s urezom na obje strane. Utisnute s „TE“, urezom, naopakim „TE“ na jednoj strani i „CG“, urezom, naopakim „CG“ na drugoj strani.

Trileptal 600 mg filmom obložene tablete

Svijetlo ružičaste ovalne, blago bikonveksne tablete, s urezom na obje strane. Utisnute s „TF“, urezom, naopakim „TF“ na jednoj strani i „CG“, urezom, naopakim „CG“ na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trileptal je indiciran za liječenje parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

Trileptal je indiciran za primjenu u monoterapiji ili u kombinacijskoj terapiji kod odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U monoterapiji i kombinacijskoj terapiji, liječenje Trileptalom započinje s klinički učinkovitom dozom primijenjenom u dvije podijeljene doze. Doza može biti povećana ovisno o kliničkom odgovoru bolesnika. Kada se drugi antiepileptički lijekovi zamjenjuju Trileptalom, doza istovremeno primijenjenog antiepileptičkog lijeka (lijeкова) se mora postupno smanjivati na početku liječenja Trileptalom. U kombinacijskoj terapiji, s obzirom da je ukupno opterećenje bolesnika antiepileptičkim lijekovima povećano, može biti potrebno smanjiti dozu istovremeno primijenjenog antiepileptičkog lijeka (lijeкова) i/ili sporije povećavati dozu Trileptala (vidjeti dio 4.5).

Terapijsko praćenje lijeka

Terapijski učinak okskarbazepina u prvom redu se ostvaruje kroz aktivni metabolit 10-monohidroksi derivate okskarbazepina (MHD) (vidjeti dio 5).

Praćenje razine okskarbazepina ili MHD-a u plazmi nije potrebno rutinski provoditi. Međutim, može biti korisno u situacijama kada se može očekivati promjena u klirensu MHD-a, (vidjeti dio 4.4). U takvim situacijama doza Trileptala može se prilagoditi (na temelju razina u plazmi izmjerenih 2-4 sata nakon doze) da bi se održale vršne razine MHD-a u plazmi od < 35 mg/L.

Odrasli

Monoterapija

Preporučena početna doza

Primjenu Trileptala potrebno je započeti dozom od 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan) primijenjenom u dvije podijeljene doze.

Doza održavanja

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati za najviše 600 mg/dan u otprilike tjednim intervalima od početne doze kako bi se postigao željeni klinički odgovor. Terapijski učinci su uočeni kod doza između 600 mg/dan i 2400 mg/dan.

Kontrolirana monoterapijska klinička ispitivanja u bolesnika koji u tom periodu nisu bili liječeni antiepilepticima su pokazala da je 1200 mg/dan učinkovita doza; međutim, doza od 2400 mg/dan se pokazala učinkovitom kod više refraktornih bolesnika koji su prešli s drugih antiepileptičkih lijekova na monoterapiju Trileptalom.

Maksimalna preporučena doza

U kontroliranim bolničkim uvjetima, povećanje doze do 2400 mg/dan postignuto je tijekom 48 sati.

Kombinacijska terapija

Preporučena početna doza

Primjenu Trileptala potrebno je započeti dozom od 600 mg/dan (8-10 mg/kg/dan) primijenjenom u dvije podijeljene doze.

Doza održavanja

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati za najviše 600 mg/dan u otprilike tjednim intervalima od početne doze kako bi se postigao željeni klinički odgovor. Terapijski odgovori su uočeni kod doza između 600 mg/dan i 2400 mg/dan.

Maksimalna preporučena doza

Dnevne doze od 600 do 2400 mg/dan su se pokazale učinkovitima u kontroliranom kliničkom ispitivanju kombinacijske terapije, iako većina bolesnika nije mogla podnijeti dozu od 2400 mg/dan bez smanjenja doze istovremeno primijenjenih antiepileptika, uglavnom zbog štetnih događaja povezanih sa SŽS-om. Dnevne doze iznad 2400 mg/dan nisu bile sustavno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Starije osobe (65 godina starosti i više)

Nisu potrebne posebne preporuke o doziranju u starijih bolesnika zato što se terapijske doze individualno prilagođavaju. Prilagodbe doze preporučuju se u starijih bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) (vidjeti informacije u nastavku o doziranju kod oštećenja bubrega).

Pažljivo praćenje razina natrija potrebno je u bolesnika s rizikom od hiponatrijemije (vidjeti dio 4.4)

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Trileptal nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, te je zbog toga potreban oprez pri doziranju bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) liječenje Trileptalom potrebno je započeti s polovicom uobičajene početne doze (300 mg/dan) koju treba povećavati u najmanje tjednim intervalima kako bi se postigao željeni klinički odgovor (vidjeti dio 5.2).

Povećavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može zahtijevati pažljiviji nadzor.

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza

U monoterapiji i kombinacijskoj terapiji, primjenu Trileptala potrebno je započeti dozom od 8-10 mg/kg/dan primijenjenom u dvije podijeljene doze.

Doza održavanja

U kliničkim ispitivanjima kombinacijske terapije pokazalo se da je doza održavanja Trileptala od 30-46 mg/kg/dan, postignuta tijekom dva tjedna, djelotvorna i dobro se podnosi. Terapijski učinci su uočeni kod medijana doze održavanja od oko 30 mg/kg/dan.

Maksimalna preporučena doza

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati za najviše 10 mg/kg/dan u otprilike tjednim intervalima od početne doze do maksimalne doze od 46 mg/kg/dan, kako bi se postigao željeni klinički odgovor (vidjeti dio 5.2).

Primjena Trileptala se preporučuje u djece u dobi od 6 godina i starijih. Sigurnost i djelotvornost su ispitivani u kontroliranim kliničkim studijama koje su uključivale otprilike 230 djece mlađe od 6 godina (sve do jednog mjeseca). Primjena Trileptala se ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina, jer sigurnost i djelotvornost nisu odgovarajuće dokazani.

Sve gore navedene preporuke doziranja (odrasli, starije osobe i djeca) se temelje na dozama ispitivanim u kliničkim ispitivanjima za sve dobne skupine. Međutim, po potrebi se i niže početne doze mogu uzeti u obzir.

Način primjene

Tablete imaju urez pa se mogu prelomiti na pola kako bi se bolesniku olakšalo njihovo gutanje. Tableta se, međutim, ne može podijeliti u jednake doze. Za djecu koja ne mogu progutati tablete ili kada se tražena doza ne može primijeniti pomoću tableta dostupna je Trileptal oralna suspenzija. Trileptal se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na eslikarbazepin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti tipa I (neposredne) koje uključuju osip, svrbež, urtikariju, angioedem, kao i slučajevi anafilaksije. Slučajevi anafilaksije i angioedema koji obuhvaćaju grkljan, glotis, usne i očne kapke prijavljeni su u bolesnika nakon uzimanja prve doze ili naknadnih doza Trileptala. Ako bolesnik razvije ove reakcije nakon liječenja Trileptalom, mora se prekinuti primjena lijeka i započeti sa zamjenskim liječenjem.

Bolesnike kod kojih su se pojavile reakcije preosjetljivosti na karbamazepin potrebno je obavijestiti da se u oko 25-30% tih bolesnika mogu javiti reakcije preosjetljivosti (npr. teške kožne reakcije) pri primjeni Trileptala (vidjeti dio 4.8).

Reakcije preosjetljivosti, uključujući multiorganske reakcije preosjetljivosti, mogu se također javiti u bolesnika koji u anamnezi nemaju preosjetljivost na karbamazepin. Takve reakcije mogu zahvatiti kožu, jetru, krv, limfni sustav ili druge organe, bilo pojedinačno ili zajedno u smislu sistemske reakcije (vidjeti

dio 4.8). Općenito, ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije preosjetljivosti, primjena Trileptala mora se odmah prekinuti.

Dermatološki učinci

Tijekom primjene Trileptala vrlo rijetko su prijavljene ozbiljne dermatološke reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) i multiformni eritem. Bolesnici s ozbiljnim dermatološkim reakcijama mogu zahtijevati hospitalizaciju, jer ta stanja mogu biti opasna po život i vrlo rijetko fatalna. Navedeni slučajevi povezani s Trileptalom javili su se i u djece i odraslih. Medijan vremena do početka reakcije bio je 19 dana. Prijavljeno je nekoliko izoliranih slučajeva ponovne pojave ozbiljne kožne reakcije izazvane ponovnom primjenom Trileptala. Bolesnike u kojih se razvije kožna reakcija na Trileptal potrebno je hitno pregledati i odmah ukinuti Trileptal, osim ukoliko je jasno da osip nije povezan s lijekom. U slučaju prekida liječenja, potrebno je razmisliti o zamijeni Trileptala drugom antiepileptičkom terapijom kako bi se izbjegli napadaji uslijed prekida liječenja. Trileptal se ne smije ponovno primjenjivati kod bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3).

Alel HLA-B*1502 – u Han Kineza, Tajlandana i drugih azijskih populacija

Pokazalo se da je HLA-B*1502 u pojedinaca Han kineskog i tajlandskog porijekla snažno povezan s rizikom od razvoja teških kožnih reakcija poznatih kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/ toksična epidermalna nekroliza (TEN) kada se liječe karbamazepinom. Kemijska struktura okskarbazepina slična je strukturi karbamazepina, pa je moguće da su bolesnici pozitivni na HLA-B*1502 također izloženi riziku SJS-a/ TEN-a nakon liječenja okskarbazepinom. Postoje određeni podaci koji upućuju na to da takva veza postoji za okskarbazepin. Prevalencija nositelja HLA-B*1502 je oko 10% u populaciji Han Kineza i Tajlandana. Kad god je moguće, ti pojedinci trebaju obaviti probir na taj alel prije nego što započnu liječenje karbamazepinom ili nekom kemijski srodnom djelatnom tvari. Ako bolesnici tog porijekla imaju pozitivan test na alel HLA-B*1502, primjena okskarbazepina može se razmotriti ako se smatra da koristi premašuju rizike.

Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim populacijama (npr. više od 15% na Filipinima i u Maleziji), može se razmotriti genetsko testiranje rizičnih populacija na prisutnost HLA-B*1502.

Prevalencija alela HLA-B*1502 zanemariva je u uzorkovanim populacijama npr. europskog, afričkog i hispanškog porijekla te u Japanaca i Korejaca (< 1%).

Učestalost alela odnosi se na postotak kromosoma u populaciji koji nose navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog kromosoma, a kako jedna kopija HLA-B*1502 alela može biti dovoljna da se poveća rizik SJS-a, postotak bolesnika koji bi mogli biti izloženi riziku gotovo je dvostruko veći od učestalosti alela.

Alel HLA-A*3101 – populacije europskog porijekla i japanska populacija

Postoje određeni podaci koji upućuju na to da je HLA-A*3101 povezan s povećanim rizikom od karbamazepinom induciranih kožnih nuspojava uključujući SJS, TEN, lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom (DRESS) ili manje tešku akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) i makulopapularni osip u osoba europskog porijekla i Japanaca.

Učestalost alela HLA-A*3101 uvelike se razlikuje između etničkih populacija. Alel HLA-A*3101 ima prevalenciju od 2 do 5% u europskim populacijama te oko 10% u japanskoj populaciji.

Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik od kožnih reakcija induciranih karbamazepinom (uglavnom manje teških) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među ispitanicima europskog porijekla, dok njegova odsutnost može smanjiti rizik od 5,0% do 3,8%.

Alel HLA-A*3101 – populacije drugog porijekla

Procjenjuje se da je učestalost ovog alela manja od 5% u većini australske, azijske, afričke i sjevernoameričke populacije, uz neke iznimke unutar raspona od 5 do 12%. Učestalost iznad 15% procijenjena je u nekim etničkim skupinama u Južnoj Americi (Argentina i Brazil), Sjevernoj Americi (američki Indijanci iz plemena Navajo i Sijuksa, te meksički iz plemena Seri u Sonori) i Južnoj Indiji (Tamil Nadu), te između 10% i 15% u drugim urođeničkim etničkim skupinama u istim tim regijama.

Učestalost alela odnosi se na postotak kromosoma u populaciji koji nose navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog kromosoma, a kako jedna kopija HLA-A*3101 alela može biti dovoljna da se poveća rizik SJS-a, postotak bolesnika koji bi mogli biti izloženi riziku gotovo je dvostruko veći od učestalosti alela.

Nema dovoljno podataka koji podupiru preporuku za HLA-A*3101 probir prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim spojevima.

Ako je poznato da su bolesnici europskog ili japanskog porijekla pozitivni na alel HLA-A*3101, primjena karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se razmotriti ako se smatra da koristi premašuju rizike.

Ograničenje genetskog probira

Rezultati genetskog probira nikada ne mogu zamijeniti odgovarajući klinički nadzor i zbrinjavanje bolesnika. U mnogih bolesnika azijskog porijekla koji su pozitivni na HLA-B*1502 i liječeni Trileptalom neće se razviti SJS/TEN, a u bolesnika negativnih na HLA-B*1502 bilo kojeg etničkog porijekla svejedno se može razviti SJS/TEN. Isto se odnosi na HLA-A*3101 s obzirom na rizik od SJS-a, TEN-a, DRESS-a, AGEP-a ili makulopapularnog osipa. Razvoj teških kožnih nuspojava i pobol od istih zbog drugih mogućih čimbenika kao što su doza AED-a, suradljivost, konkomitantni lijekovi, komorbiditeti te razina dermatološkog praćenja, nisu bili ispitivani.

Informacije za zdravstvene djelatnike

Ako se provodi testiranje na prisutnost alela HLA-B*1502, preporučuje se “HLA-B*1502 genotipiziranje” visoke rezolucije. Test je pozitivan ako se otkrije jedan ili dva alela HLA-B*1502, te negativan ako se ne otkrije nijedan alel HLA-B*1502. Slično tome, ako se provodi testiranje na prisutnost alela HLA-A*3101, preporučuje se “HLA-A*3101 genotipiziranje” visoke rezolucije. Test je pozitivan ako se otkrije jedan ili dva alela HLA-A*3101, te negativan ako se ne otkrije nijedan alel HLA-A*3101.

Rizik od pogoršanja napadaja

Uz Trileptal zabilježen je rizik od pogoršanja napadaja. Rizik od pogoršanja napadaja uočen je osobito u djece, ali može se javiti i u odraslih. U slučaju pogoršanja napadaja, potrebno je prekinuti primjenu Trileptala.

Hiponatrijemija

Serumske razine natrija ispod 125 mmol/l, obično asimptomatske i koje ne zahtijevaju prilagođavanje terapije, bile su uočene u do 2,7% bolesnika liječenih Trileptalom. Iskustvo iz kliničkih ispitivanja pokazuje da su se serumske razine natrija vratile na normalnu vrijednost kada se doza Trileptala smanjila, liječenje prekinulo ili se bolesnik liječio konzervativnim metodama (npr. ograničeni unos tekućine). U bolesnika s već postojećim stanjima bubrega povezanim s niskim razinama natrija (npr. sindrom nalik neodgovarajućem izlučivanju ADH-a) ili u bolesnika istovremeno liječenih lijekovima koji snižavaju natrij (npr. diuretici, desmopresin), kao i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID) (npr. indometacin), serumske razine natrija potrebno je izmjeriti prije početka terapije Trileptalom. Nakon toga, serumske razine natrija potrebno je izmjeriti nakon otprilike 2 tjedna, a zatim u mjesečnim intervalima tijekom prva tri mjeseca terapije ili prema kliničkoj potrebi. Ti faktori rizika se mogu osobito odnositi na starije bolesnike. Za bolesnike na terapiji Trileptalom koji započinju primjenu lijekova koji snižavaju natrij, potrebno je primijeniti isti pristup za kontrolu natrija. Općenito, ako se klinički simptomi koji upućuju na hiponatrijemiju jave tijekom terapije Trileptalom (vidjeti dio 4.8), potrebno je razmisliti o mjerenju razine natrija u serumu. Ostalim bolesnicima se natrij u serumu može određivati kao sastavni dio rutinskih laboratorijskih ispitivanja.

Svi bolesnici sa srčanom insuficijencijom i sekundarnim zatajenjem srca moraju redovito mjeriti tjelesnu težinu kako bi se utvrdila pojava zadržavanja tekućine. U slučaju zadržavanja tekućine ili pogoršanja kardijalnog stanja potrebno je provjeriti razinu natrija u serumu. Ako je zapažena hiponatrijemija, važna protumjera je ograničeno uzimanje vode. Budući da okskarbazepin može, vrlo rijetko, dovesti do poremećaja srčanog provođenja, bolesnike s već postojećim poremećajima provođenja (npr. atrioventrikularni blok, aritmija) mora se pažljivo pratiti.

Hipotiroidizam

Hipotiroidizam je nuspojava ("manje česte" učestalosti, vidjeti dio 4.8) okskarbazepina. S obzirom na važnost hormona štitnjače u razvoju djeteta nakon rođenja, preporučuje se praćenje funkcije štitnjače u pedijatrijskoj skupini dok prima terapiju Trileptalom.

Funkcija jetre

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi hepatitisa, ishod kojih je u većini slučajeva bio povoljan. Kada se sumnja na događaj povezan s jetrom, potrebno je procijeniti funkciju jetre i razmotriti prekid primjene Trileptala. Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Bubrežna funkcija

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 30 mL/min), potreban je oprez tijekom liječenja Trileptalom osobito kada je riječ o početnoj dozi i titranju doze prema gore. Može se razmotriti praćenje razine MHD-a u plazmi (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Hematološki učinci

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih Trileptalom su se uočili rijetki slučajevi agranulocitoze, aplastične anemije i pancitopenije (vidjeti dio 4.8). Ako se razvije bilo koji dokaz značajne depresije koštane srži potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka.

Suicidalno ponašanje

U bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija prijavljene su suicidalne misli i ponašanje. Meta-analiza randomiziranih placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za okskarbazepin. Stoga se bolesnike mora nadzirati zbog pojave znakova suicidalnih misli i ponašanja te se mora razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i osobe koje skrbe o bolesnicima) se mora savjetovati da potraže liječnički savjet ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Hormonski kontraceptivi

Bolesnice u reproduktivnoj dobi se moraju upozoriti da istovremeno uzimanje Trileptala s hormonskim kontraceptivima može tu vrstu kontracepcije učiniti neučinkovitom (vidjeti dio 4.5). Preporučuju se dodatni nehormonski oblici kontracepcije tijekom primjene Trileptala.

Alkohol

Potreban je oprez ako se uzima alkohol u kombinaciji s terapijom Trileptalom, zbog mogućeg aditivnog sedativnog učinka.

Prekid primjene

Kao i kod svih antiepileptičkih lijekova, Trileptal je potrebno postupno ukidati kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napadaja.

Praćenje razine lijeka u plazmi

Iako su korelacije između doziranja i razine okskarbazepina u plazmi, te između razine u plazmi i kliničke djelotvornosti ili podnošljivosti relativno beznačajne, praćenje razine lijeka u plazmi može biti korisno u sljedećim situacijama kako bi se isključila nesuradljivost ili u situacijama kada se može očekivati promjena u klirensu MHD-a u uključujući kod:

- promjena u bubrežnoj funkciji (vidjeti oštećenja bubrega u dijelu 4.2).
- trudnoće (vidjeti dio 4.6 i 5).
- istodobne primjene lijekova koji induciraju jetrene enzime (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Indukcija enzima

Okskarbazepin i njegov farmakološko aktivni metabolit (monohidroksi derivat, MHD) su slabi *in vitro* i *in vivo* induktori citokrom P450 enzima CYP3A4 i CYP3A5 odgovornih za metabolizam vrlo

velikog broja lijekova, kao što su imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus), oralni kontraceptivi (vidjeti ispod) i neki drugi antiepileptici (npr. karbamazepin), rezultirajući sniženom koncentracijom tih lijekova u plazmi (vidjeti donju tablicu koja sažeto prikazuje rezultate s ostalim antiepilepticima).

In vitro, okskarbazepin i MHD su slabi induktori UDP-glukuronil-transferaza (učinci na pojedine enzime ove porodice nisu poznati). Stoga, okskarbazepin i MHD mogu *in vivo* imati blagi inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom preko UDP-glukuronil-transferaza. Pri započinjanju liječenja Trileptalom ili pri promjeni doze mogu biti potrebna 2 do 3 tjedna kako bi se dosegla nova razina indukcije.

U slučaju prestanka terapije Trileptalom, na temelju kliničkog praćenja i/ili praćenja razine u plazmi potrebno je odlučiti da li je potrebno smanjiti dozu istovremeno primijenjenih lijekova. Indukcija će se vjerojatno postupno smanjivati tijekom 2 do 3 tjedna nakon prekida liječenja.

Hormonski kontraceptivi: Trileptal pokazuje utjecaj na dva sastojka oralnih kontraceptiva, etinilestradiol (EE) i levonorgestrel (LNG). Srednje AUC vrijednosti EE-a i LNG-a su smanjene za 48-52%, odnosno 32-52%. Stoga istovremena primjena Trileptala s hormonskim kontraceptivima može ove kontraceptive učiniti neučinkovitima (vidjeti dio 4.4). Potrebno je koristiti drugu pouzdanu metodu kontracepcije.

Inhibicija enzima

Okskarbazepin i MHD inhibiraju CYP2C19. Prema tome, kad se istovremeno primjenjuju visoke doze Trileptala s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju pomoću CYP2C19 (npr. fenitoin) mogu se pojaviti interakcije. Razine fenitoina u plazmi povisile su se do 40 % kada je Trileptal davan u dozama iznad 1200 mg/dan (vidjeti donju tablicu koja sažeto prikazuje rezultate s ostalim antikonvulzivima). U tom slučaju može biti potrebno smanjiti dozu istovremeno primijenjenog fenitoina (vidjeti dio 4.2).

Antiepileptici i lijekovi koji induciraju enzime

Potencijalne interakcije između Trileptala i drugih antiepileptika procijenjene su u kliničkim ispitivanjima. Učinak tih interakcija na srednju vrijednost AUC i C_{min} je sažeto prikazan u sljedećoj tablici.

Sažetak interakcija antiepileptičkih lijekova s Trileptalom

Antiepileptički lijek	Utjecaj Trileptala na antiepileptički lijek	Utjecaj antiepileptičkog lijeka na MHD
Istovremena primjena	Koncentracija	Koncentracija
Karbamazepin	0-22% smanjenje (30% povećanje karbamazepin-epoksida)	40% smanjenje
Klobazam	Nije ispitivan	Nema utjecaja
Felbammat	Nije ispitivan	Nema utjecaja
Lamotrigin	Nema utjecaja	Nema utjecaja
Fenobarbiton	14 - 15% povećanje	30 - 31% smanjenje
Fenitoin	0 - 40% povećanje	29 - 35% smanjenje
Valproična kiselina	Nema utjecaja	0 - 18% smanjenje

Pokazalo se da jaki induktori enzima citokroma P450 i/ili uridin-difosfat-glukuronil-transferaze (UGT) (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton) kod odraslih smanjuju razine MHD-a u plazmi/serumu (29-49%); u djece od 4 do 12 godina starosti, MHD klirens povećao se za otprilike 35% prilikom davanja jednog od tri antiepileptika koji induciraju enzime, u usporedbi s monoterapijom. Istovremena terapija Trileptalom i lamotriginom je bila povezana s povećanim rizikom od štetnih događaja (mučnina, somnolencija, omaglica i glavobolja). Kada se jedan ili nekoliko antiepileptika

istovremeno primjenjuje s Trileptalom potrebno je pažljivo prilagoditi dozu i/ili pratiti razinu u plazmi na individualnoj osnovi, posebno u pedijatrijskih bolesnika koji se istovremeno liječe lamotriginom. Nije primijećena autoindukcija s Trileptalom.

Interakcije s drugim lijekovima

Cimetidin, eritromicin, viloksazin, varfarin i dekstropoksifen nisu imali učinak na farmakokinetiku MHD-a.

Interakcija između okskarbazepina i MAO-inhibitora je teoretski moguća zbog strukturalne povezanosti okskarbazepina s tricikličkim antidepresivima.

Bolesnici liječeni tricikličkim antidepresivima su bili uključeni u klinička ispitivanja u kojima nisu bile uočene klinički značajne interakcije.

Kombinacija litija i okskarbazepina može uzrokovati povećanu neurotoksičnost.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i mjere kontracepcije

Trileptal bi mogao imati za posljedicu neuspjeh terapijskog učinka oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (EE) i levonorgestrel (LNG) (vidjeti dio 4.4 and 4.5). Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste vrlo učinkovitu kontracepciju (po mogućnosti nehormonalnu; npr. unutar materične umetke) dok se liječe Trileptalom.

Trudnoća

Rizik vezan uz epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito:

U liječenoj populaciji, porast malformacija je zabilježen kod politerapije, osobito kod politerapije koja uključuje valproate.

Osim toga, učinkovita antiepileptička terapija se ne smije prekidati, jer je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za plod.

Rizik vezan uz okskarbazepin:

Postoji umjerena količina podataka dobivenim na trudnicama (300-1000 ishoda trudnoće). Međutim, podaci o kongenitalnim malformacijama povezanih s okskarbazepinom su ograničeni. Nema porasta ukupne stope malformacija s Trileptalom u usporedbi sa stopom uočenoj u općoj populaciji (2-3%). Ipak, umjereni teratogeni rizik ne može se u potpunosti isključiti s obzirom na tu količinu podataka. Rezultati ispitivanja vezanih uz rizik neurorazvojnih poremećaja u djece izložene okskarbazepinu tijekom trudnoće su oprečni te se rizik ne može isključiti.

Sljedeće podatke je potrebno razmotriti:

- Ako žena koja se liječi Trileptalom zatrudni ili planira zatrudnjeti, primjena ovog lijeka mora se pažljivo ponovno procijeniti. Trebaju se davati minimalne učinkovite doze, kao i monoterapija kada je god moguće, barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće.
- Tijekom trudnoće, učinkovito antiepileptičko liječenje okskarbazepinom se ne smije prekidati, jer je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za plod.

Praćenje i prevencija:

Neki antiepileptički lijekovi mogu uzrokovati manjak folne kiseline, što potencijalno može doprinijeti nastanku abnormalnosti fetusa. Primjena folne kiseline se preporučuje prije i tijekom trudnoće. Kako djelotvornost ove nadopune nije dokazana, specifična antenatalna dijagnostika se mora ponuditi čak i ženama koje primaju nadomjesnu terapiju folnom kiselinom.

Podaci od ograničenog broja žena ukazuju da se razine aktivnog metabolita okskarbazepina u plazmi, 10-monohidroksi derivata (MHD), mogu postupno smanjivati tijekom trudnoće. Preporučuje se pažljivo praćenje kliničkog odgovora u žena koje se liječe Trileptalom tijekom trudnoće kako bi se osiguralo održavanje odgovarajuće kontrole napadaja. Potrebno je razmotriti određivanje promjene koncentracije MHD-a u plazmi. Ako su se doze tijekom trudnoće povećale, potrebno je također razmotriti praćenje razine MHD-a u plazmi nakon poroda.

U novorođenčadi:

Zabilježeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi s jetrenim induktorima antiepileptičkih lijekova. Iz predostrožnosti, potrebno je primjenjivati vitamin K₁ kao preventivnu mjeru u posljednjim tjednima trudnoće, a kasnije i novorođenčetu.

Dojenje

Okskarbazepin i njegov aktivni metabolit (MHD) se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Ograničeni podaci upućuju da je u dojene djece koncentracija MHD-a u plazmi 0,2-0,8 µg/ml, što odgovara do 5% koncentracije MHD-a u plazmi majke. Iako se izloženost čini niska, rizik za dojenče se ne može isključiti. Stoga, za odlučivanje o dojenju tijekom primjene Trileptala, treba razmotriti i korist dojenja i mogući rizik od nuspojava za dojenče. Ako se doji, dojenče treba pratiti zbog nuspojava kao što su omamljenost i sporo povećanje težine.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti u ljudi.

Kod štakora okskarbazepin nije utjecao na plodnost U ženki štakora su pri dozama MHD-a koje su usporedive s onima u ljudi uočeni utjecaji na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Trileptal umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave kao što su omaglica, somnolencija, ataksija, diplopija, zamagljeni vid, smetnje u vidu, hiponatrijemija i smanjena razina svijesti zabilježene su uz Trileptal (za cjeloviti popis nuspojava vidjeti dio 4.8), osobito na početku liječenja ili u vezi s prilagodbama doze (učestalije tijekom faze titracije prema gore). Bolesnici stoga trebaju biti primjereno oprezni kada upravljaju vozilom ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u više od 10% bolesnika, su somnolencija, glavobolja, omaglica, diplopija, mučnina, povraćanje i umor.

Sigurnosni profil se temelji na štetnim događajima povezanim s Trileptalom koji su dobiveni iz kliničkih ispitivanja. Dodatno su uzeti u obzir klinički značajni izvještaji o štetnim iskustvima iz programa praćenja bolesnika i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave (Tablica 1) su prikazane po MedDRA klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najučestalije prve. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Dodatno, za svaku nuspojavu je navedena i odgovarajuća kategorija učestalosti (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Tablica 1 Nuspojave

Poremećaji krvi i limfnog sustava Manje često Rijetko Vrlo rijetko	leukopenija. depresija koštane srži, aplastična anemija, agranulocitoza, pancitopenija, neutropenija. trombocitopenija.
Poremećaji imunološkog sustava Rijetko Vrlo rijetko	anafilaktičke reakcije. preosjetljivost [#]
Endokrini poremećaji	

Često Manje često	povećana težina hipotiroidizam.
Poremećaji metabolizma i prehrane Često Rijetko	hiponatrijemija [†] sindrom nalik neodgovarajućem izlučivanju ADH-a sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, smanjenja osmolalnosti seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, stanja zbunjenosti ili drugim neurološkim znakovima i simptomima.
Psihijatrijski poremećaji Često	agitacija(npr. nervoza), labilnost, konfuzno stanje, depresija, apatija.
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često Često	somnolencija, glavobolja, omaglica. ataksija, tremor, nistagmus, poremećaj pažnje, amnezija, poremećaji govora (uključujući disartriju); učestaliji tijekom titracije doze Trileptala prema gore.
Poremećaji oka Vrlo često Često	diplopija. zamućen vid, vizualni poremećaj.
Poremećaji uha i labirinta Često	vrtoiglavica
Srčani poremećaji Vrlo rijetko	atrioventrikularni blok, aritmija.
Krvožilni poremećaji Manje često	hipertenzija.
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često Često Vrlo rijetko	povraćanje, mučnina. proljevi, bol u abdomenu, konstipacija. pankreatitis i/ili povećanje lipaze i/ili amilaze.
Poremećaji jetre i žuči Vrlo rijetko	hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko	osip, alopecija, akne urtikarija. lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, multififormni eritem (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Rijetko Vrlo rijetko	zabilježeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kostiju u bolesnika na dugotrajnom liječenju Trileptalom. Nije poznat točan mehanizam utjecaja Trileptala na metabolizam kostiju sistemski eritemski lupus.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Vrlo često Često	umor. astenija.
Pretrage Manje često	povećanje jetrenih enzima, povećanje alkalne fosfataze u

Rijetko	krvi. smanjenje T4 (s nejasnim kliničkim značenjem).
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije Manje često	pad.

Opis odabranih nuspojava

#Preosjetljivost (uključujući preosjetljivost više organa) koju karakteriziraju pojave poput osipa, vrućice. Mogu biti zahvaćeni i drugi organi ili sustavi poput krvi i limfnog sustava (npr. eozinofilija, trombocitopenija, leukopenija, limfadenopatija, splenomegalija), jetre (npr. hepatitis, abnormalni testovi jetrene funkcije), mišića i zglobova (npr. oticanje zglobova, mijalgija, artralgiya), živčanog sustava (npr. hepatalna encefalopatija), bubrega (npr. zatajenje bubrega, intersticijski nefritis, proteinurija), pluća (npr. plućni edem, astma, bronhospazmi, intersticijska bolest pluća, dispneja), angioedema.

†Razine natrija u serumu niže od 125 mmol/ l zabilježene su u do 2,7% bolesnika liječenih Trileptalom s učestalošću „često“ (vidjeti dio 4.4). U većini slučajeva hiponatrijemija je asimptomatska i ne zahtijeva prilagodbu terapije.

Vrlo rijetko hiponatrijemija je povezana sa znakovima i simptomima kao što su epileptički napadaji, encefalopatija, niža razina svijesti, konfuzija (također vidjeti i pod *Poremećaji živčanog sustava* za ostale nuspojave), poremećaji vida (npr. zamagljen vid), hipotiroidizam, povraćanje i mučnina. Niske razine natrija uglavnom su se javljale tijekom prva 3 mjeseca liječenja Trileptalom, iako ima bolesnika u kojih se serumski natrij <125 mmol/l prvi puta javio više od godinu dana nakon početka terapije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Općenito, sigurnosni profil u djece bio je sličan onome koji je uočen u odrasloj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi predoziranja. Maksimalno primijenjena doza je bila otprilike 48 000 mg.

Simptomi

Stanje ravnoteže elektrolita i tekućine: hiponatrijemija

Poremećaji oka: diplopija, mioza, zamagljen vid

Poremećaji probavnog sustava: mučnina, povraćanje, hiperkinezija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: umor

Pretrage: respiratorna depresija, produljenje QTc intervala

Poremećaji živčanog sustava: pospanost i somnolencija, omaglica, ataksija i nistagmus, tremor, poremećaji koordinacije (abnormalna koordinacija), konvulzije, glavobolja, koma, gubitak svijesti, diskinezija

Psihijatrijski poremećaji: agresija, agitacija, konfuzno stanje

Krvožilni poremećaji: hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: dispneja

Postupanje

Nema specifičnog antidota. Po potrebi treba primijeniti simptomatsko i suportivno liječenje. Potrebno je razmotriti mogućnost uklanjanja lijeka ispiranjem želuca i/ili inaktivaciju primjenom aktivnog ugljena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ATK oznaka: N03AF02

Mehanizam djelovanja

Farmakološka aktivnost okskarbazepina se primarno odvija preko metabolita (MHD) (vidjeti dio 5.2). Smatra se da se mehanizam djelovanja okskarbazepina i MHD-a uglavnom temelji na blokadi voltažnih natrijevih kanala, što rezultira stabilizacijom prepuđenih neuronskih membrana, inhibicijom ponavljanih izbijanja neurona i smanjenjem širenja sinaptičkih impulsa. Dodatno, pojačana provodljivost kalija i modulacija visoko-voltažnih aktiviranih kalcijevih kanala može također pridonijeti antikonvulzivnim učincima. Nisu nađene značajne interakcije s neurotransmitorima mozga ili modulatorima receptorskih mjesta.

Farmakodinamički učinci

Okskarbazepin i njegov aktivni metabolit (MHD) su jaki i učinkoviti antikonvulzivi u životinja. Oni štite glodavce od generaliziranih toničko-kloničkih, i u manjoj mjeri, kloničkih napadaja te uklanjaju ili smanjuju učestalost kronično ponavljanih parcijalnih napadaja kod Rezuz majmuna s aluminijskim implantatima. Nije primijećena tolerancija (npr. slabljenje antikonvulzivne aktivnosti) na toničko-kloničke napadaje kad su miševi i štakori dnevno tretirani okskarbazepinom ili MHD-om tijekom 5 dana, odnosno 4 tjedna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prospektivno, otvoreno, multicentrično, nekomparativno, 24-tjedno opservacijsko post-marketingško ispitivanje je provedeno u Indiji. Od 816 bolesnika koji su činili populaciju ispitivanja, 256 pedijatrijskih bolesnika (od 1 mjesec do 19 godina starosti) s generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (bilo primarni ili sekundarni) liječeni su okskarbazepinom u monoterapiji. Početna doza okskarbazepina za sve bolesnike s > 6 godina starosti bila je 8-10 mg/kg/dan, dana u dvije podijeljene doze. Za 27 ispitanika u dobi od 1 mjesec do 6 godina, raspon doza za početnu dozu bio je 4,62 – 27,27 mg/kg/dan te 4,29 – 30,00 mg/kg/dan za dozu održavanja. Primarna mjera ishoda bila je smanjenje učestalosti napadaja u 24. tjednu od početnih vrjednosti. U dobnoj skupini od 1 mjesec do 6 godina (n=27) broj napadaja se promijenio s 1 [raspon] [1-12] na 0 [0-2], u dobnoj skupini od 7 godina do 12 godina (n=77) učestalost se promijenila s 1 [1-22] na 0 [0-1] te u dobnoj skupini od 13-19 godina (n=152), učestalost se promijenila s 1 [1-32] na 0 [0-3]. Nisu identificirana posebna sigurnosna pitanja. Podaci iz ispitivanja koji podupiru omjer koristi i rizika u djece ispod 6 godina starosti su neuvjerljivi (vidjeti dio 4.2).

Na temelju podataka iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja, primjena okskarbazepina se ne preporučuje u djece ispod 6 godina starosti jer sigurnost i djelotvornost nisu adekvatno dokazani (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Provedena su dva randomizirana, dozom kontrolirana ispitivanja djelotvornosti koja su bila maskirana za ocjenitelje (engl. *rater-blinded*) (Ispitivanje 2339 i Ispitivanje 2340) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <17 godina (n=31 bolesnik u dobi od 6 do <17 godina; n=189 bolesnika u dobi <6 godina). Pored toga, provedeno je niz otvorenih ispitivanja u koja su bila uključena djeca. Općenito, sigurnosni profil okskarbazepina u mlađe djece (<6 godina) bio je sličan onome u starije djece (≥6 godina). Međutim, u nekim ispitivanjima u mlađe djece (<4 godine) i starije djece (≥4 godine), uočena je ≥5 puta veća razlika u omjeru bolesnika s konvulzijama (7,9% odnosno 1,0%) i stanjem status epilepticus (5% odnosno 1%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene Trileptala, okskarbazepin se potpuno apsorbira i u velikoj mjeri metabolizira u njegov farmakološki aktivan metabolit (MHD).

Nakon primjene Trileptala u jednokratnoj dozi od 600 mg zdravim muškim dobrovoljcima natašte srednja C_{max} vrijednost MHD-a je bila 34 $\mu\text{mol/l}$, s odgovarajućim medijanom t_{max} od 4,5 sata.

U studiji ravnoteže masa u ljudi, samo 2% ukupne radioaktivnosti u plazmi bilo je zbog nepromijenjenog okskarbazepina, otprilike 70% je bilo zbog MHD-a, a ostatak se može pripisati malim sekundarnim metabolitima koji su bili brzo eliminirani.

Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije okskarbazepina, stoga se Trileptal može uzimati sa ili bez hrane.

Distribucija

Prividan volumen raspodjele MHD-a je 49 litara.

Otprilike 40% MHD-a je vezano na serumske bjelancevine, uglavnom na albumin. Vezanje ne ovisi o koncentraciji u serumu unutar terapijski značajnih granica. Okskarbazepin i MHD se ne vežu na alfa-1-kiseli glikoprotein.

Okskarbazepin i MHD prolaze kroz placentu. Zabilježen je slučaj slične koncentracije MHD-a u plazmi novorođenčeta i majke.

Biotransformacija

Okskarbazepin se brzo reducira pomoću citosolnih enzima u jetri do MHD-a, koji je prvenstveno odgovoran za farmakološki učinak Trileptala. MHD se dalje metabolizira konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Manje količine (4% doze) se oksidiraju u farmakološki neaktivan metabolit (10, 11-dihidroksi derivat, DHD).

Eliminacija

Okskarbazepin se izlučuje iz organizma uglavnom u obliku metabolita koji se najvećim dijelom izlučuju putem bubrega. Više od 95% doze se pojavljuje u mokraći, s manje od 1% nepromijenjenog okskarbazepina. Izlučivanje stolicom čini manje od 4% primijenjene doze.

Otprilike 80% doze se izlučuje mokraćom ili kao glukuronid MHD-a (49%) ili kao nepromijenjeni MHD (27%), dok neaktivni DHD čini otprilike 3%, a konjugati okskarbazepina 13% doze.

Okskarbazepin se brzo izlučuje iz plazme s prividnim poluvremenom života između 1,3 i 2,3 sata. Suprotno tome, prividno poluvrijeme života MHD-a u plazmi iznosi prosječno $9,3 \pm 1,8$ sati.

Linearnost/nelinearnost

Uravnotežene koncentracije MHD-a u plazmi postignute su unutar 2-3 dana u bolesnika kojima se Trileptal davao dvaput na dan. U uravnoteženom stanju, farmakokinetika MHD-a je linearna i pokazuje proporcionalnost doze u rasponu doza od 300 do 2400 mg/dan.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem jetre

Farmakokinetika i metabolizam okskarbazepina i MHD-a su bili ispitivani u zdravih dobrovoljaca i ispitanika s oštećenjem jetre nakon jednokratne oralne doze od 900 mg. Blago do umjereno oštećenje jetre nema utjecaja na farmakokinetiku okskarbazepina i MHD-a. Trileptal nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Postoji linearna korelacija između klirensa kreatinina i bubrežnog klirensa MHD-a. Kad se Trileptal primijenio kao jednokratna doza od 300 mg u bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), poluvrijeme eliminacije MHD-a je produženo za 60-90% (16 do 19 sati) s dvostrukim povećanjem AUC-a u usporedbi s odraslima koji imaju normalnu bubrežnu funkciju (10 sati).

Djeca

Farmakokinetika Trileptala je ispitivana u kliničkim studijama u pedijatrijskih bolesnika koji uzimaju Trileptal u rasponu doza od 10 do 60 mg/kg/dan. Klirens MHD-a prilagođen tjelesnoj težini se smanjuje kako se životna dob i tjelesna težina povećavaju približavajući se onoj u odraslih. Srednja vrijednost klirensa prilagođenog tjelesnoj težini je otprilike 40% viša u djece od 4 do 12 godina, u odnosu na

odrasle. Stoga se očekuje da izloženost MHD-u u ove djece iznosi oko dvije trećine izloženosti u odraslih, kada su liječeni sličnim dozama prilagođenim tjelesnoj težini. Kako tjelesna težina raste, kod bolesnika od 13 godina starosti i više, očekuje se da klirens MHD-a prilagođen tjelesnoj težini dosegne klirens odraslih.

Trudnoća

Podaci od ograničenog broja žena ukazuju da se razine MHD-a u plazmi mogu postupno smanjivati tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Starije osobe

Nakon primjene jednokratne (300 mg) i višestrukih doza (600 mg/dan) Trileptala starijim dobrovoljcima (60 - 82 godine), maksimalne koncentracije u plazmi i AUC vrijednosti MHD-a su bile 30% - 60% više nego u mlađih dobrovoljaca (18 - 32 godine). Usporedba klirensa kreatinina u mlađih i starijih dobrovoljaca ukazuje da razlika postoji zbog smanjenja klirensa kreatinina povezanog sa starošću. Nisu potrebne posebne preporuke za doziranje, jer se terapijske doze individualno prilagođavaju.

Spol

U djece, odraslih ili starijih osoba nisu uočene farmakokinetičke razlike ovisne o spolu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni na temelju ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene i genotoksičnosti s okskarbazepinom i njegovim farmakološki aktivnim metabolitom, monohidroksi derivatom (MHD), ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Nefrotoksičnost je zabilježena u studijama toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali ne i u pasa ili miševa.

Imunotoksičnost

Imunostimulacijski testovi u miševa pokazuju da MHD (i u manjoj mjeri okskarbazepin) može izazvati odgođenu preosjetljivost.

Mutagenost

Okskarbazepin je povećao učestalosti mutacije u jednom Ames testu *in vitro* u odsutnosti metaboličke aktivacije u jednom od pet bakterijskih sojeva. Okskarbazepin i MHD proizveli su povećanja u kromosomskim aberacijama i/ili poliploidiji u testu na jajniku kineskog hrčka *in vitro* u odsutnosti metaboličke aktivacije. MHD je bio negativan u Ames testu te nije pronađena nikakva mutagena ili klastogena aktivnost uz okskarbazepin ili uz MHD u stanicama V79 kineskog hrčka *in vitro*. Okskarbazepin i MHD su bili negativni na klastogene ili aneugene učinke (stvaranje mikrojezgre) u *in vivo* testu na koštanoj srži štakora.

Reproduktivna toksičnost

Kod štakora obaju spolova okskarbazepin ili MHD u oralnim dozama do 150 mg/kg/dan, na kojoj ne postoji sigurnosna granica, nisu utjecali na plodnost. U ženki su pri dozama MHD-a koje su usporedive sa onima u ljudi uočeni poremećaji spolnog ciklusa i smanjeni brojevi žutih tijela, implantacija i živih embrija (vidjeti dio 4.6).

Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti u glodavaca i zečeva su pokazala učinke poput povećanja mortaliteta embrija-fetusa i/ili nešto usporeni prenatalni i/ili postnatalni rast potomaka kod toksičnih doza za majku. Postoji porast malformacija fetusa štakora u jednoj od osam embrio-fetotoksičnih studija koje su provedene s okskarbazepinom ili MHD, kod doza koje su također bile toksične za majku (vidjeti dio 4.6).

Kancerogenost

U studijama kancerogenosti inducirani su tumori jetre (štakori i miševi), tumori testisa i tumori granularnih stanica ženskog genitalnog trakta (štakori) kod tretiranih životinja. Pojava tumora jetre je

najvjerojatnije bila posljedica indukcije jetrenih mikrosomalnih enzima; induktivni učinak, iako ne može biti isključen, je slab ili odsutan u bolesnika liječenih Trileptalom. Tumori testisa su vjerojatno bili izazvani povišenim koncentracijama luteinizirajućeg hormona. Zbog nepostojanja takvog povećanja u ljudi, ti tumori se ne smatraju klinički značajnima. U studiji kancerogenosti s MHD-om u štakora zabilježeno je povećanje incidencije tumora granularnih stanica ženskog genitalnog trakta (cerviks i vagina) ovisno o dozi. Ti su se učinci pojavili kod razine izloženosti koja se može usporediti s očekivanom kliničkom izloženošću. Mehanizam razvoja tih tumora nije potpuno razjašnjen ali mogao bi biti povezan s povišenim razinama estradiola koje su specifične za štakore. Klinička značajnost tih tumora nije jasna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
krospovidon
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E171)

Samo ovojnica tablete od 300 mg:

makrogol 8000
željezov oksid, žuti (E172)

Samo ovojnica tablete od 600 mg:

makrogol 4000
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister koji sadrži 10 tableta. Materijal blistera: PVC/PE/PVDC s aluminijskom folijom.
Tablete od 300 mg: blister pakiranje od 30, 50, 100, 200 i/ili 500 tableta.
Tablete od 600 mg: blister pakiranje od 30, 50, 100, 200 i/ili 500 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37b
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Trileptal 300 mg filmom obložene tablete: HR-H-309957904
Trileptal 600 mg filmom obložene tablete: HR-H-007294503

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.10.2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24.11.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. studenog 2024.