

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трилептал 300 mg филмирани таблетки
Трилептал 600 mg филмирани таблетки
Trileptal 300 mg film-coated tablets
Trileptal 600 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010387186
Разрешение №	67001-2, 06-11-2024
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Трилептал 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg окскарбазепин (oxcarbazepine).

Трилептал 600 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg окскарбазепин (oxcarbazepine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Трилептал 300 mg филмирани таблетки

Жълти, овални, леко двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от двете страни, с вдлъбнато релефно означение „TE“, делителна черта, обърнато „TE“ от едната страна и „CG“, делителна черта, обърнато „CG“ от другата страна.

Трилептал 600 mg филмирани таблетки

Бледорозови, овални, леко двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от двете страни, с вдлъбнато релефно означение „TF“, делителна черта, обърнато „TF“ от едната страна и „CG“, делителна черта, обърнато „CG“ от другата страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

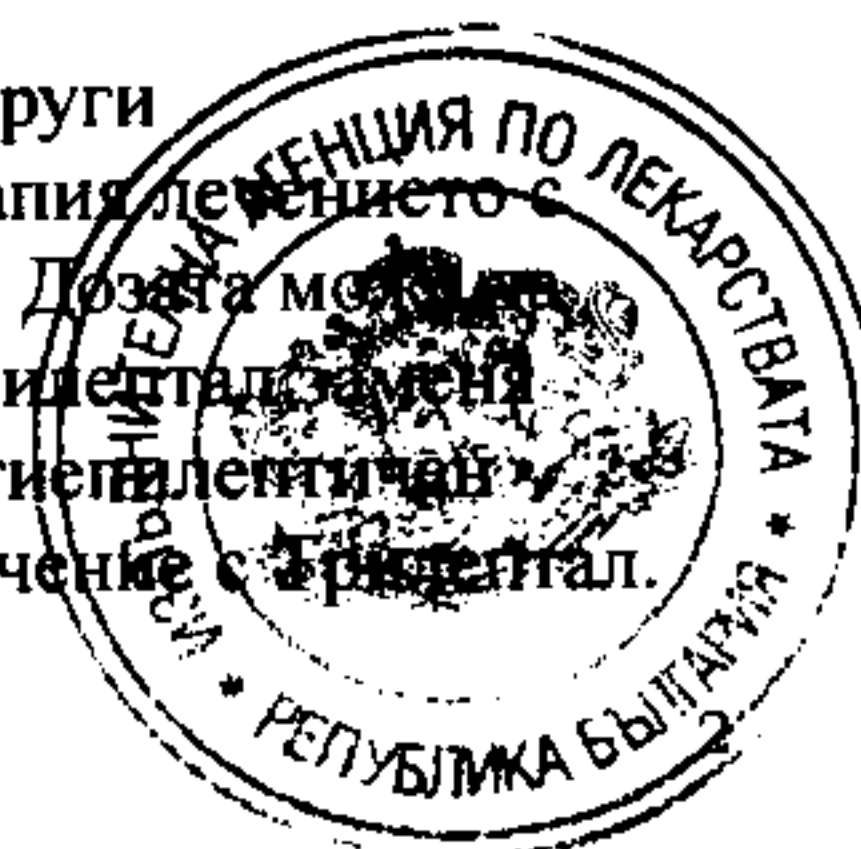
Трилептал е показан за лечение на парциални пристъпи със или без вторично генерализирани тонично-клонични гърчове.

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

Трилептал е подходящ за употреба като монотерапия или в комбинация с други антиепилептични лекарствени средства. 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 се използва в комбинация с други антиепилептични лекарствени продукти, дозата на съпътстващия антиепилептичен лекарствен продукт 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 съпътстващия антиепилептичен лекарствен продукт и/или дозата на Трилептал да се повишава по-бавно (вж. точка 4.5).

Трилептал перорална суспензия и Трилептал филмирани таблетки са биоеквивалентни и могат да бъдат взаимозаменяеми при еднакви дози.

Терапевтичен лекарствен мониторинг

Терапевтичният ефект на окскарбазепин се дължи предимно на активния метаболит 10-монохидроксилното производно (МХП) на окскарбазепин (вж. точка 5).

Не е необходимо мониториране на плазмените нива на окскарбазепин или МХП. Въпреки това, може да се обмисли мониториране на плазменото ниво на МХП по време на лечение с Трилептал, за да се изключи непридържане към терапията или в случаи, когато може да се очаква промяна в клирънса на МХП, в това число:

- промяна в бъбречната функция (вж. дозировка при бъбречни увреждания в точка 4.2)
- бременност (вж. точки 4.6 и 5)
- едновременна употреба с лекарствени продукти индуктори на чернодробните ензими (вж. точка 4.5)

Ако някоя от тези ситуации се случи, дозата на Трилептал може да бъде променена (въз основа на плазмените нива, измерени 2-4 часа след приема на дозата), за да се поддържа пикова плазмена концентрация на МХП $< 35 \text{ mg/l}$.

Възрастни пациенти

Монотерапия и допълнителна терапия

Препоръчителна начална доза

Лечението с Трилептал трябва да се започне с доза от 600 mg/ден (8-10 mg/kg/ден), разделена на два приема.

Поддържаща доза

Добри терапевтични ефекти се наблюдават при дози между 600 mg/ден и 2 400 mg/ден. При клинични показания за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да се увеличава с максимум 600 mg/ден през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението.

Максимална препоръчителна доза

В контролирани болнични условия е постигнато увеличение на дозите до 2 400 mg/ден в рамките на 48 часа.

Дневни дози над 2 400 mg/ден не са проучвани системно при клинични изпитвания.

Пациенти в старческа възраст (на 65 или повече години)

Няма специални препоръки за дозировката при пациенти в старческа възраст, тъй като терапевтичните дози се коригират индивидуално. Промяна на дозата се налага при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) (вж. информацията по-долу за дозировка при бъбречни увреждания).

Необходимо е внимателно наблюдение на нивата на натрий при пациенти, изложени на риск от хипонатриемия (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Действието на Трилептал не е проучвано при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, поради което е необходимо особено внимание при дозиране на Трилептал при тази група пациенти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), 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).

Педиатрична популация

Препоръчителна начална доза

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.

Поддържаща доза

Целевата поддържаща доза на Трилептал като допълнителна терапия е 30-46 mg/kg/ден и трябва да бъде постигната за две седмици.

В клинични изпитвания, когато Трилептал е приеман като допълнителна терапия, терапевтичен ефект е наблюдаван при средна поддържаща доза от приблизително 30 mg/kg/ден.

Максимална препоръчителна доза

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).

Трилептал се препоръчва за употреба при деца над 6-годишна възраст. Безопасността и ефикасността му са оценени при клинични изпитвания, включващи приблизително 230 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 старческа възраст и деца) се основават на дозите, изследвани при клиничните изпитвания за всички възрастови групи. Въпреки това в случаите, когато това е уместно, могат да се обсъждат по-ниски начални дози.

Начин на приложение

Трилептал може да се приема със или без храна.

За деца и пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или в случаите, когато необходимата доза не може да се приложи с използване на таблетки, е подходящо да се използва Трилептал перорална суспензия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към есликарбазепин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

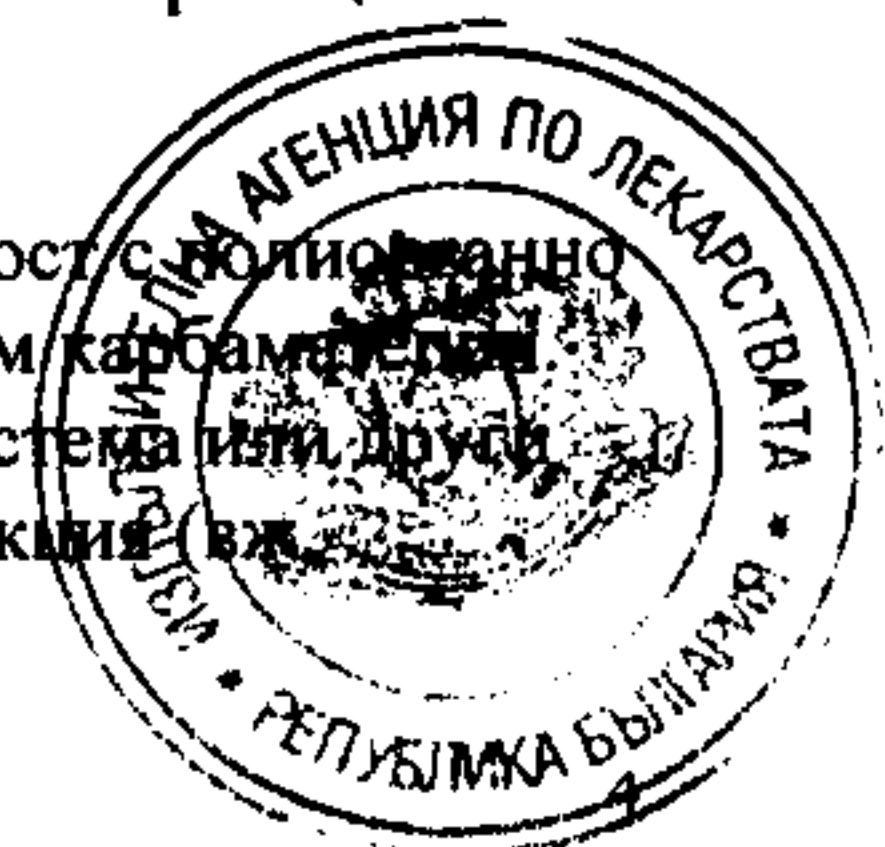
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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, фаринкса, устните и клепачите са съобщавани при пациенти след прием на първата или последващите дози Трилептал. В случай че при пациента настъпят тези реакции след лечение с Трилептал, приемът на лекарствения продукт 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 при прием на Трилептал (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 или други органи, както поотделно, така и едновременно, в контекста на системната реакция (вж. точка 4.8).



точка 4.8). При поява на признаци и симптоми, напомнящи реакции на свръхчувствителност, приемът на Трилептал 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 Трилептал. 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 Трилептал, се наблюдават както при деца, така и при възрастни. Средното време до появата на реакцията е било 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 не е свързан с приложението на лекарствения продукт. В случай на преустановяване на лечението трябва да се обсъди заменянето на Трилептал с друг антиепилептичен лекарствен продукт, 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).

Свързани с HLA-B*1502

Има все повече доказателства, че различните алели на Човешкия Левкоцитен Антиген (HLA) изпълняват роля, свързана с нежеланите кожни реакции при предразположени пациенти. Тъй като химичната структура на окскарбазепин е подобна на тази на карбамазепин, е вероятно пациенти носители на алела HLA-B*1502 да имат също повишен риск за SJS/TEN кожни реакции към окскарбазепин.

Честотата на алел HLA-B*1502 варира от 2 до 12% при традиционните китайски популации, около 8% при тайландските популации и над 15% при филипинските и някои малайзийски популации. Алелна честота до около 2% и 6% са докладвани съответно в Корея и Индия. Честотата на алел HLA-B*1502 е незначителна при индивиди с европейден произход, няколко африкански популации, коренното американско население, извадка от латиноамерикански популации и при японци (<1%).

Посочените алелни честоти представят процента от хромозомите при упоменатите популации, които носят специфичния алел, показващи, че процентът пациенти, които носят копие от алел на най-малко една от техните две хромозоми (т.е. „честота на носителство“), е близо два пъти по-висока от честотата на алела. Поради тази причина процентът на пациентите, които са изложени на риск, е приблизително два пъти алелната честота.

Трябва да се обмисли тестването за наличие на алел HLA-B*1502 при пациенти родствени с рисковите популации преди започване на лечение с Трилептал (вижте по-долу Информация за медицинските специалисти). Употребата на Трилептал трябва да се избягва при пациенти с положителен тест за алел HLA-B*1502, освен ако ползите ясно превишават риска. Алелът HLA-B*1502 може да бъде рисков фактор за развитието на SJS/TEN при пациенти с китайски произход приемащи други антиепилептични лекарства (АЕЛ) свързани с SJS/TEN. Поради тази причина трябва да се обмисли избягването на употребата на други лекарства свързани с SJS/TEN при HLA-B*1502 позитивни пациенти, когато алтернативните терапии са еднакво приемливи. Обикновено скрининг не се препоръчва при пациенти от популации, при които HLA-B*1502 носителството е ниско или при пациенти, които вече приемат Трилептал, тъй като рискът от SJS/TEN е до голяма степен ограничен до първите няколко месеца от терапията, независимо от HLA-B*1502 статуса.

Свързани с HLA-A*3101

Някои данни предполагат, че алелът HLA-A*3101 е свързан с повишен риск от карбамазепин-индуцирани нежелани кожни реакции, включващи SJS, TEN, лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS) или по-малко тежка остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), а макулопапулозен обрив при европейдната раса и при японската популация.



Честотата на алела HLA-A*3101 варира в широки граници между етническите популации и неговата честота е около 2 до 5% при европейската раса и около 10% в японската популация. Установено е, че честотата на този алел е по-ниска от 5% в мнозинството Австралийски, Азиатски, Африкански и Северноамерикански популации с някои изключения в рамките от 5 до 12%. Честота над 15% е установена в някои етнически групи в Южна Америка (Аржентина и Бразилия), Северна Америка (САЩ: Навахо и Сиукси и Мексико: Сери от Сонора) и южна Индия (Тамил Наду) и между 10% до 15% в други местни етноси в същите тези региони.

Посочените тук алелни честоти представят процента от хромозомите при упоменатите популации, които носят специфичния алел, показващи, че процентът пациенти, които носят копие от алел на най-малко една от техните две хромозоми (т.е. „честота на носителство“) е близо два пъти по-висок от честотата на алела. Поради тази причина процентът на пациентите, които са изложени на риск, е приблизително два пъти алелната честота.

Няма достатъчно данни в подкрепа на препоръка за тестване за наличие на HLA-A*3101 алел при пациенти, преди да се започне лечение с окскарбазепин. Генетичен скрининг обикновено не се препоръчва за пациенти приемащи Трилептал, тъй като рискът от SJS/TEN, AGEP, DRESS и макулопапулозен обрив до голяма степен се ограничава до първите няколко месеца от терапията, независимо от HLA-A*3101 статуса.

Ограничения на генетичния скрининг

Резултатите от генетичния скрининг никога не трябва да заместват подходящата клинична бдителност и лечение на пациента. Много азиатски пациенти положителни за HLA-B*1502 и лекувани с Трилептал няма да развият SJS/TEN и пациенти отрицателни за HLA-B*1502 от всеки етнос все пак може да развият SJS/TEN. Подобно, много пациенти позитивни за HLA-A*3101 и лекувани с Трилептал няма да развият SJS, TEN, DRESS, AGEP или макулопапулозен обрив и пациенти отрицателни за HLA-A*3101 от всеки етнос все пак може да развият тежки нежелани кожни реакции. Ролята на други възможни фактори при развитието на и заболяемостта от тези тежки нежелани кожни реакции, като например дозировка на антиепилептичните лекарства, придържане към терапията, съпътстващи лечения, съпътстващи заболявания и ниво на дерматологичния скрининг, не са проучвани.

Информация за медицинските специалисти

Ако е проведен тест за наличие на HLA-B*1502 алела, се препоръчва високо селективно „типизиране на HLA-B*1502“ алела. Тестът е положителен, ако се откриват един или два HLA-B*1502 алела и отрицателен, ако не се откриват HLA-B*1502 алели. По същия начин, ако е проведен тест за наличие на HLA-A*3101 алела, се препоръчва високо селективно „типизиране на HLA-A*3101“ алела. Тестът е положителен, ако се откриват един или два HLA-A*3101 алела и отрицателен, ако не се откриват HLA-A*3101 алели.

Риск от влошаване на пристъпите

Съобщава се за риск от влошаване на пристъпите при прием на Трилептал. Рискът от влошаване на пристъпите се наблюдава особено при деца, но може да настъпи и при възрастни. В случай на влошаване на пристъпите, приемът на Трилептал трябва да се преустанови.

Хипонатриемия

При до 2,7% от пациентите, лекувани с Трилептал, се наблюдават серумни нива на натрий под 125 mmol/l, които обикновено са асимптоматични и не налагат промяна в терапията. Опитът от клиничните изпитвания показва, че серумните нива на натрий 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 ниски нива на натрий (напр. синдроми, подобни на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (АДХ)) или при пациенти, лекувани с натрий-понижаващи лекарства (напр. диуретици, лекарства, които са продукти свързани със синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон, вазопресин), както и НСПВС (напр. индометацин), серумните нива на натрий трябва да се определят преди започване на терапията. След това серумните нива на натрий 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 старческа 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 натрий. Най-общо, ако в хода на лечението с Трилептал се появят симптоми на възможна хипонатриемия (вж. точка 4.8), може да се обсъди определяне на нивата на серумния натрий. При други пациенти може да се наложи рутинно изследване на нивата 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 проверят нивата на 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.

Хипотиреоидизъм

Хипотиреоидизъм е нежелана реакция на окскарбазепин (с честота „нечести“, вж. точка 4.8). Като се има предвид важността на тиреоидните хормони в развитието на децата след раждането, се препоръчва провеждането на тест за функцията на щитовидната жлеза преди началото на терапията с Трилептал в педиатричната възрастова група. При тази възрастова група се препоръчва мониториране на функцията на щитовидната жлеза по време на лечението с Трилептал.

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 обмисли спиране на терапията с Трилептал. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min), трябва да се подхожда с повишено внимание по време на лечението с Трилептал, особено по отношение на началната доза и на повишаване на дозата (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хематологични реакции

По време на постмаркетинговия опит при лечение на пациенти с Трилептал са наблюдавани 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 Трилептал с хормонални контрацептивни средства може да направи този вид контрацепция неефективна (вж. точки 4.5 и 4.6). 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, лечението с Трилептал 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 CYP3A4 и CYP3A5, 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 лекарствени продукти (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 ново ниво 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). 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 високи дози Трилептал с други лекарствени продукти, които се метаболизират главно чрез CYP2C19 (напр. фенитоин). Плазмените нива на фенитоин се повишават с до 40%, когато Трилептал се дава в дози над 1 200 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 и лекарствени продукти, индуциращи ензимите

Възможните взаимодействия между Трилептал и други антиепилептични лекарствени продукти 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 лекарствени продукти с Трилептал

Антиепилептичен лекарствен продукт	Влияние на Трилептал 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
Фенобарбитал	14-15% повишение	30-31% понижение
Фенитоин	0-40% повишение	29-35% понижение
Валпроева киселина	Не оказва влияние	0-18% понижение
Ламотрижин	Не оказва влияние	Не оказва влияние

Доказано е, че мощните индуктори на цитохром Р450 изоензимите и/или глюкуронилтрансферазата (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) показват понижаване на плазмените/серумните нива на МХП (29-49%) при възрастни, а при деца на възраст от 4 до 12 години клирънсът на МХП се повишава с приблизително 35%, ако се прилага един от трите антиепилептични лекарствени продукта, 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, замаяване и главоболие). Ако съвместно с Трилептал се прилагат един или няколко антиепилептични лекарствени продукта, за всеки конкретен случай може да се обмисли внимателно коригиране 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 лекарствени продукти

Циметидин, еритромицин, виллоксазин, варфарин и декстропропоксифен 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.

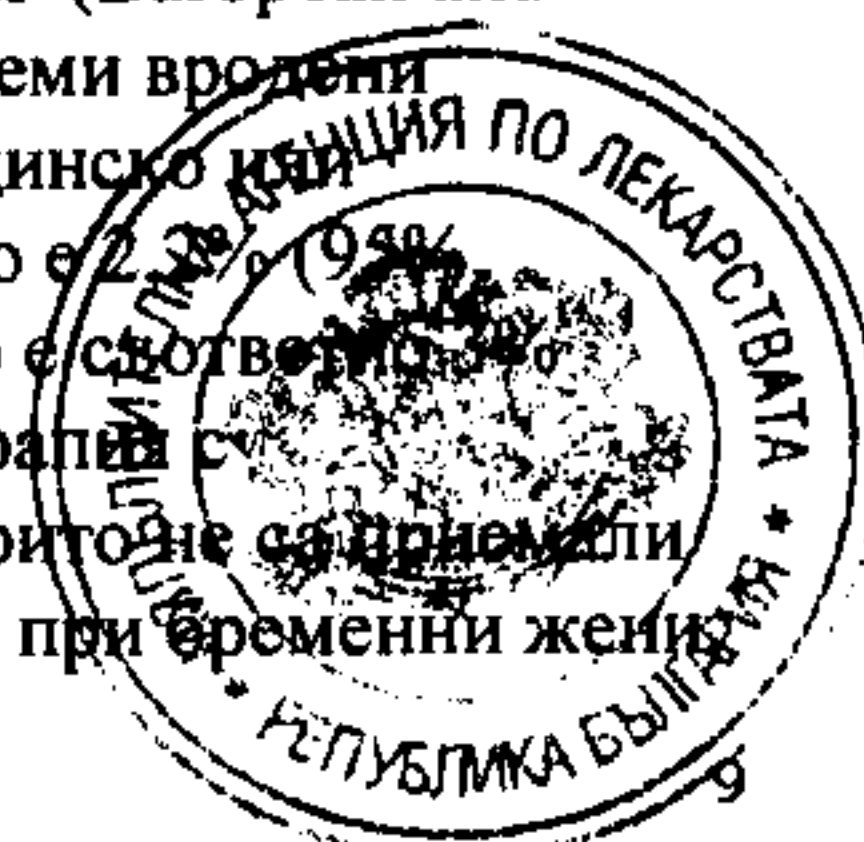
Комбинацията от литий и окскарбазепин може да причини повишена невротоксичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени средства като цяло:

Известно е, че децата на жени с епилепсия са по-предразположени към нарушения в развитието, включително малформации. Най-често наблюдаваните вродени малформации при употребата на окскарбазепин са камерен септален дефект, атриовентрикуларен септален дефект, цепната небце с цепната устна, синдром на Даун, дисплазия на бедрото (както унилатерално, така и билатерално), туберозна склероза и вродени малформации на ухото. Базирайки се на данни от регистър на бременни в Северна Америка и на Европейския и международен регистър на антиепилептични лекарства и бременност EURAP (European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy), честотата на големи вродени малформации, определяни като структурни аномалии с хирургично, медицинско или козметично значение, диагностицирани през 12-те седмици след раждането е 2,2% (95% доверителен интервал, 0,6 до 5,5%), а оценени една година след раждането е съответно 3,4% (95% доверителен интервал, 1,4 до 5,4%), сред майки изложени на монотерапия с окскарбазепин през първия триместър. При сравнение с бременни жени, които не са приемали антиепилептични лекарства, относителният риск от вродени малформации при бременни жени



приемали окскарбазепин, е 1,6% (95% доверителен интервал, 0,46 до 5,7). 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.

Риск, свързан с окскарбазепин:

Клиничните данни за експозиция по време на бременността все още са недостатъчни, за да се оцени тератогенния потенциал на окскарбазепин. Резултатите от проучването, свързани с риска от нарушения на неврологичното развитие при деца с експозиция на окскарбазепин по време на бременност, са противоречиви и рискът не може да бъде изключен.

Като се има предвид това:

- Ако жена, получаваща Трилептал, забременее или планира бременност, или ако по време на бременност възникне необходимост да се започне лечение с Трилептал, трябва внимателно да се преценят потенциалните ползи от употребата на този лекарствен продукт спрямо потенциалния риск от фетални малформации. Това е особено важно през първите три месеца от бременността.
- Трябва да се дават най-ниските ефективни дози.
- Препоръчва се винаги, когато е възможно, Трилептал да се прилага като монотерапия. Потенциалът за вродени аномалии при деца на жени, лекувани с комбинирана терапия, е по-голям в сравнение с тези, получаващи монотерапия.
- 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 лекарствени продукти 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.

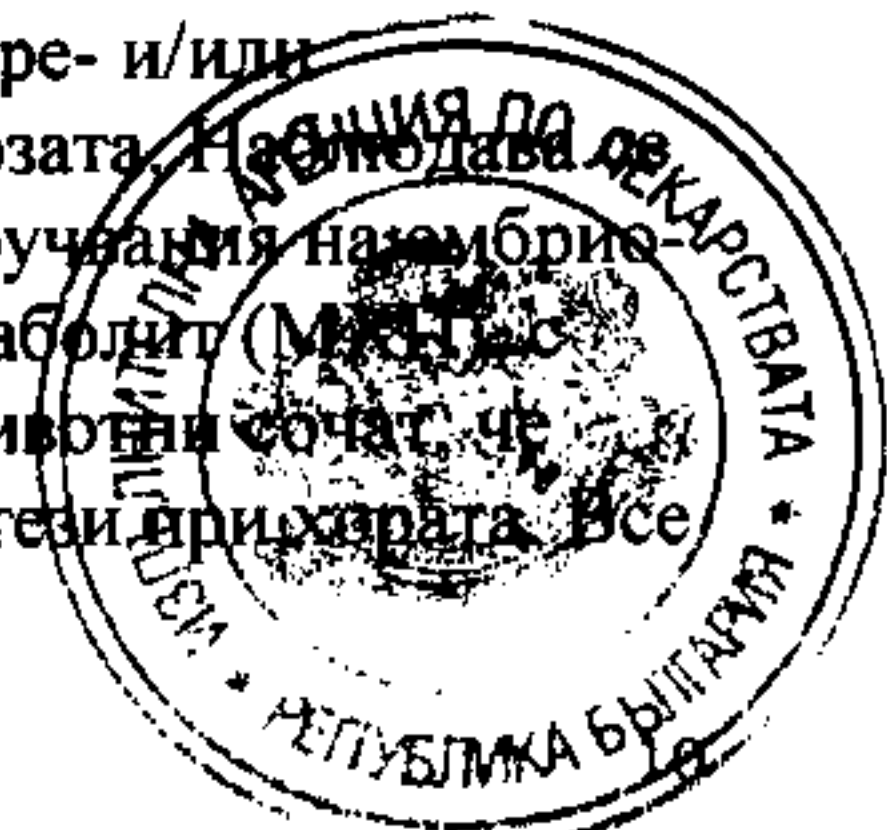
Поради физиологичните промени по време на бременността е възможно в хода на бременността да настъпи постепенно понижаване на плазмените нива на активния метаболит на окскарбазепин, 10-монохидроксипроизводното МХП. Препоръчва се внимателно мониториране на клиничния отговор при жени, лекувани с Трилептал 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 (вж. точки 4.2 и 5). 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.

Данни при животни

Стандартни проучвания върху репродуктивната токсичност при гризачи и зайци показват увеличаване на честотата на ембрио-фетална смъртност и/или забавяне на пре- и/или постнаталното развитие на потомството при токсични за майката нива на дозата. Наблюдава се увеличаване на малформациите на плода при плъхове, при едно от осем проучвания на ембрио-феталната токсичност, проведени с окскарбазепин или неговия активен метаболит (МХП) в дози, токсични за майката. Обобщените данни от всички проучвания при животни сочат, че окскарбазепин има малък тератогенен потенциал в дози, съответстващи на тези при хората. Все



пак, проучванията при животни са недостатъчни, за да се изключи тератогенния ефект на окскарбазепин.

Кърмене

Окскарбазепин и неговият активен метаболит (МХП) преминават в кърмата при хора. Ограничени данни показват, че плазмените концентрации на МХП при кърмачета са 0,2-0,8 µg/ml, съответстващи на до 5% от плазмената концентрация на МХП при майката. Въпреки че експозицията изглежда е ниска, рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Поради това, при вземане на решение за кърмене, докато се използва Трилептал, трябва да се имат предвид както ползата от кърменето, така и потенциалният риск от нежелани реакции при кърмачето. Ако е кърмено, кърмачето трябва да бъде наблюдавано за нежелани реакции като сънливост и слабо наддаване на тегло.

Жени и мъже в репродуктивна възраст

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективна контрацепция (за предпочитане нехормонална, например вътрематочни импланти) по време на лечението с Трилептал. Трилептал може да доведе до неуспех на терапевтичния ефект на хормоналните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел (вж. точки 4.4 и 4.5).

Фертилитет

Липсват данни за ефекта върху фертилитета при хора.

При плъхове, фертилитетът при двата пола не е бил повлиян от окскарбазепин или МХП при перорални дози съответно до 150 и 450 mg/kg/ден. Въпреки това при най- високите дози МХП при женски плъхове се наблюдава нарушаване на естралния цикъл и намаляване на броя на жълтите тела, имплантациите и живите ембриони.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трилептал повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани реакции като замаяност, сънливост, атаксия, диплопия, замъглено виждане, зрителни нарушения, хипонатриемия и подтиснато съзнание са докладвани при употреба на Трилептал (за пълния списък на нежеланите лекарствени реакции вижте точка 4.8), особено в началото на лечението или при промяна на дозировката (по-често при повишаване на дозата). 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.

По време на клиничните изпитвания нежеланите събития като цяло са били леки до умерени по тежест, преходни и настъпили предимно в началото на лечението.

Профилът на нежеланите реакции по системи се основава на нежеланите реакции от клиничните изпитвания, оценени като свързани с Трилептал. Освен това под внимание са взети и клинично значими съобщения за случаи на нежелани реакции от програми при пациенти с известна самоличност и постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции (Таблица 1) са изброени съгласно MedDRA по системо-органни класове. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите нежелани реакции са първи. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Освен това съответстващата категория по честота за всяка нежелана реакция се базира на следната конвенция (CTOMS-III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

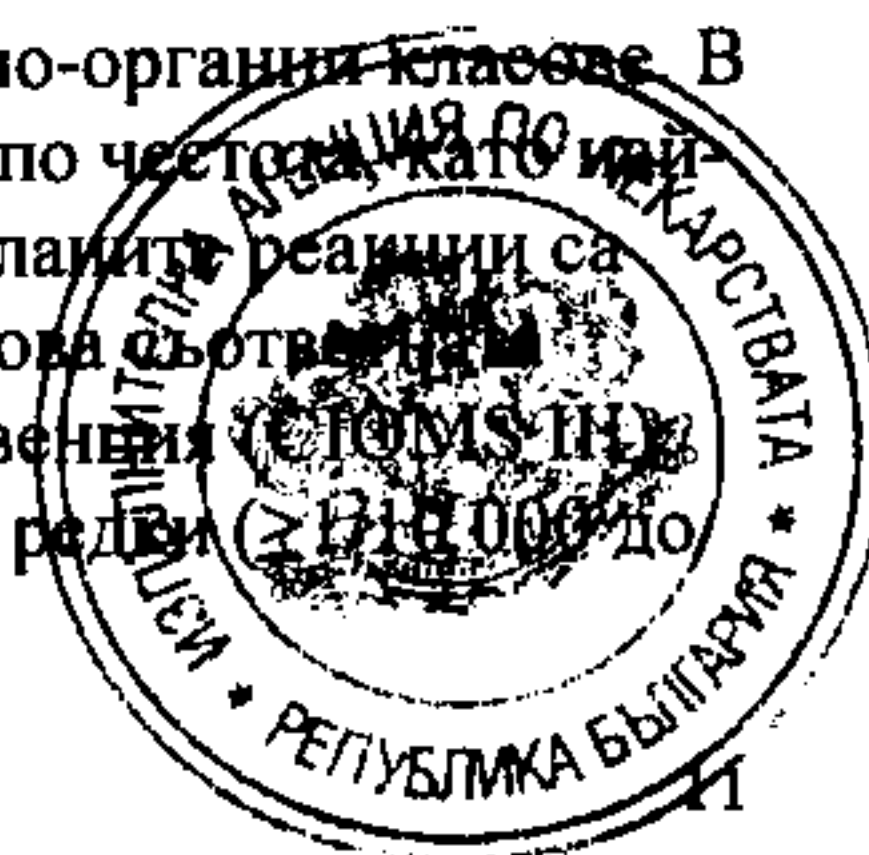


Таблица 1 Нежелани реакции

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	
Нечести	левкопения.
Редки	потискане на костния мозък, апластична анемия, агранулоцитоза, панцитопения, неутропения.
Много редки	тромбоцитопения.
Нарушения на имунната система	
Редки	анафилактични реакции.
Много редки	свръхчувствителност [#] .
Нарушения на ендокринната система	
Чести	увеличаване на теглото.
Нечести	хипотиреоидизъм.
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	хипонатриемия [†] .
Редки	синдром, подобен на синдрома на неадекватна секреция на АДХ, с признаци и симптоми като летаргия, гадене, замаяност, намаляване на серумния (кръвен) осмоалитет, повръщане, главоболие, състояние на обърканост или други неврологични признаци и симптоми.
Психични нарушения	
Чести	нервна възбуда (напр. нервност), нестабилност на афектите, състояние на обърканост, депресия, апатия.
Нарушения на нервната система	
Много чести	сънливост, главоболие, замаяност.
Чести	атаксия, тремор, нистагъм, нарушения на вниманието, амнезия, нарушения в говора (включително дизартрия); по-често при повишаване на дозата Трилептал.
Нарушения на очите	
Много чести	диплопия.
Чести	замъглено виждане, зрителни нарушения.
Нарушения на ухото и вътрешното ухо	
Чести	световъртеж.
Сърдечни нарушения	
Много редки	атриовентрикуларен блок, аритмия.
Съдови нарушения	
Нечести	хипертония.
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	повръщане, гадене.
Чести	диария, коремна болка, констипация.
Много редки	панкреатит и/или повишение на липазата и/или амилазата.
Хепато-билиарни нарушения	
Много редки	хепатит.



Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	обрив, алоpecia, акне.
Нечести	уртикария.
Редки	лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP).
Много редки	синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ангиоедем, erythema multiforme (вж. точка 4.4).
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
Редки	Има съобщения за намалена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия с Трилептал. Механизмът, по който окскарбазепин влияе на костния метаболизъм не е идентифициран.
Много редки	системен лупус еритематозус.
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане	
Много чести	умора.
Чести	астения.
Изследвания	
Нечести	повишение на чернодробните ензими, повишение на алкалната фосфатаза.
Редки	понижение на Т4 (с неясна клинична значимост).
Наранявания, отравяне и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести	падане.

Описание на избрани нежелани реакции

Свърхчувствителност (включително свърхчувствителност 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. хепатит, отклонения от нормалните показатели за чернодробна функция), мускули и стави (напр. подуване на ставите, миалгия, артралгия), нервната система (напр. чернодробна енцефалопатия), бъбреците (напр. бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, протеинурия), белите дробове (напр. белодробен оток, астма, бронхоспазм, интерстициална белодробна болест, диспнея), ангиоедем.

† Серумни нива на натрий под 125 mmol/l се наблюдават при до 2,7% от пациентите, лекувани с Трилептал, с честота „чести“ (вж. точка 4.4). В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична и не налага промяна в терапията.

Много рядко хипонатриемията се свързва с признаци и симптоми като гърчове, енцефалопатия, понижено ниво на съзнание, обърканост, (вж. също “Нарушения на нервната система” за други нежелани ефекти), нарушения на зрението (като замъглено виждане), хипотиреоидизъм, повръщане и гадене. Ниски серумни нива на натрий като цяло се получават през първите 3 месеца на лечение с Трилептал, въпреки че има пациенти, които развиват за пръв път серумни нива на натрий <125 mmol/l повече от 1 година след започване на терапията (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Като цяло, профилът на безопасност при деца е подобен на наблюдавания при възрастната популация (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употребата на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:



България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщават се отделни случаи на предозиране. Максималната приета доза е приблизително 48 000 mg. Симптомите на предозиране включват сомнолентност, замаяност, гадене, повръщане, хиперкинезия, хипонатриемия, атаксия и нистагъм, диплопия, миоза, замъглено зрение, умора, намаляване на дихателната честота, удължаване на QTc интервала, тремор, нарушения в координацията (анормална координация), конвулсии, главоболие, кома, загуба на съзнание, дискинезия, агресия, тревожност, състояние на обърканост, хипотония, затруднено дишане.

Няма специфичен антидот. Трябва да бъде назначено съответното симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се има предвид отстраняване на лекарствения продукт 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 F02

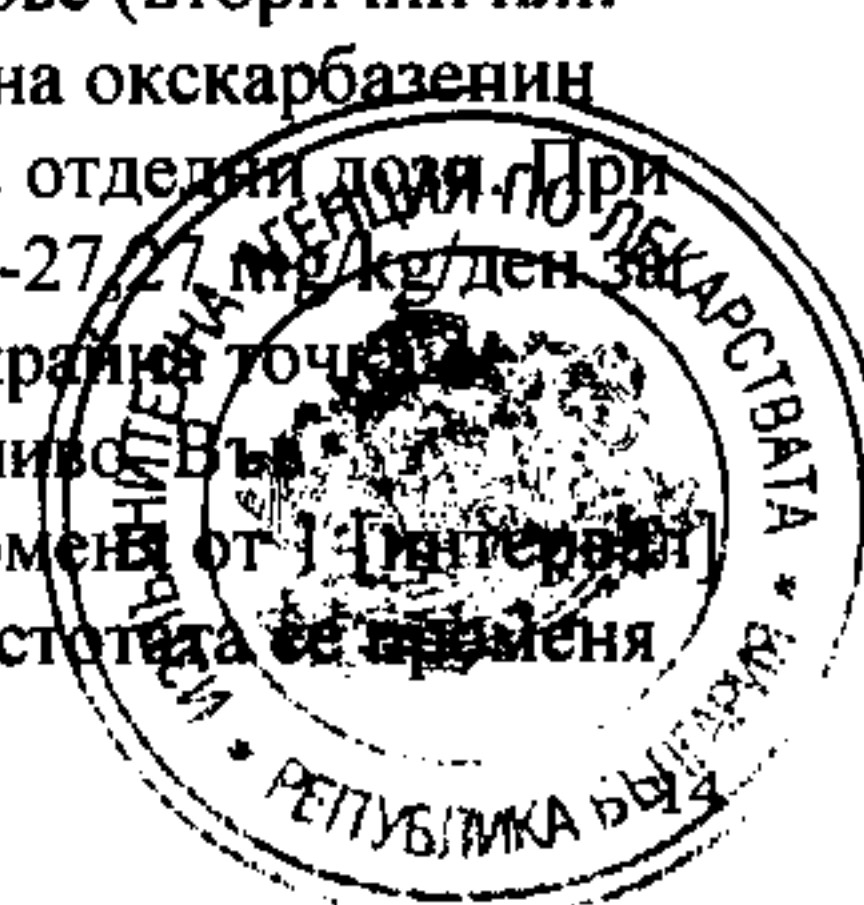
Механизъм на действие

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 блокирането 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 лекарствения продукт. Не са открити значими взаимодействия с някои мозъчен невромедиатор или с рецепторни модулатори.

Клинична ефикасност и безопасност

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.

В Индия е проведено проспективно, открито, многоцентрово, несравнително, 24-седмично обсервационно постмаркетингово проучване. От 816 пациенти в проучването, 256 педиатрични пациенти (1 месец до 19 години) с генерализирани тонично-клонични гърчове (вторични или първични) са лекувани с окскарбазепин като монотерапия. Началната доза на окскарбазепин при всички пациенти на възраст >6 години е 8-10 mg/kg/ден, приложени в 2 отделни дози. При 27-те участника на възраст от 1 месец до 6 години дозовият интервал е 4,62-27,27 mg/kg/ден за началната доза и 4,29-30,00 mg/kg/ден за поддържащата доза. Първичната крайна точка е намаляване на честотата на гърчовете на 24-та седмица спрямо изходното ниво. Във възрастовата група от 1 месец до 6 години (n=27) броят на гърчовете се променя от 1 [интервал 1-12] на 0 [0-2], във възрастовата група от 7 години до 12 години (n=77) честотата се променя



от 1 [1-22] на 0 [0-1] и във възрастовата група 13-19 години (n=152) честотата се променя от 1 [1-32] на 0 [0-3]. Не са идентифицирани специфични сигнали, свързани с безопасността при педиатричните пациенти. Данните от проучването относно съотношението полза/риск при пациентите под 6-годишна възраст са неубедителни (вж. точка 4.2).

Въз основа на данните от рандомизирани, контролирани изпитвания, не се препоръчва употребата на окскарбазепин при деца под 6-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността му не са доказани в достатъчна степен (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Проведени са две рандомизирани, заслепени за оценяващия, дозо-контролирани изпитвания за ефикасността (Изпитване 2339 и Изпитване 2340) при педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <17 години (n=31 пациенти на възраст 6 до <17 години; n=189 пациенти на възраст <6 години). Освен това са проведени няколко открити проучвания, включващи деца. Като цяло, профилът на безопасност на окскарбазепин при малки деца (на възраст <6 години) е подобен на този при по-големи деца (на възраст ≥6 години). Въпреки това, в някои проучвания при по-малки деца (на възраст <4 години) и по-големи деца (на възраст ≥4 години) се наблюдава ≥5 пъти разлика в процента на пациентите с конвулсии (7,9% срещу съответно 1,0%) и епилептичен статус (5% срещу съответно 1%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

След приложение на единична доза от 600 mg Трилептал таблетки 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.

След приложение на единична доза от 600 mg Трилептал перорална суспензия 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.

Таблетките и суспензията окскарбазепин са биеквивалентни, тъй като средното геометрично съотношение (90% доверителен интервал) при единична доза, в стационарно състояние на C_{max} и AUC на МХП е в диапазона от 0,85 до 1,06.

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 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.

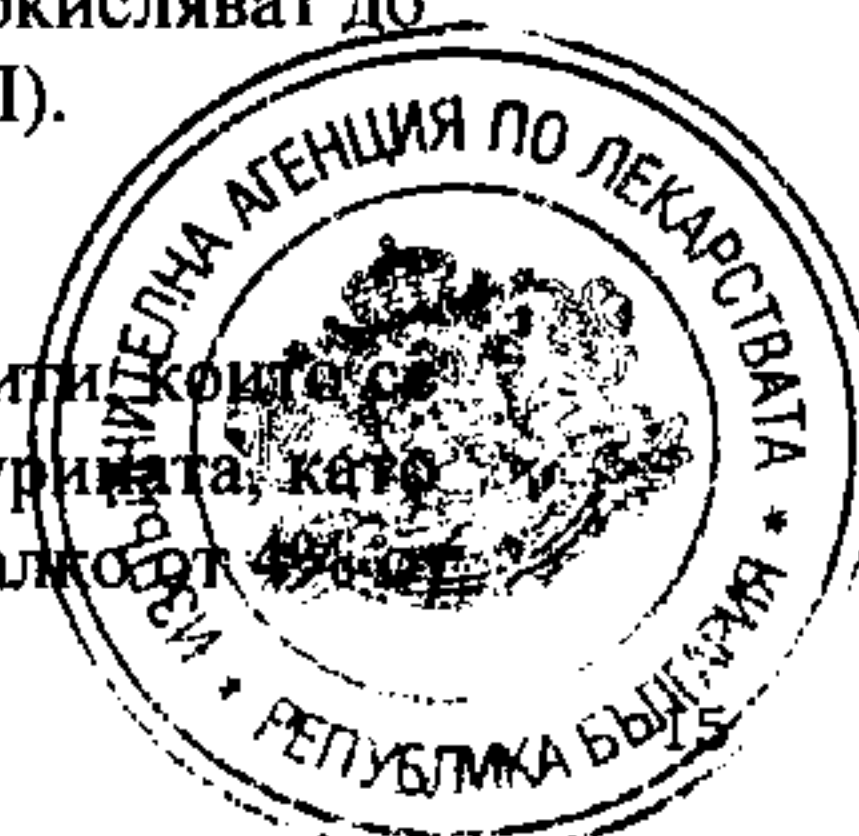
Свързването с белтъците е независимо от серумната концентрация в границите на терапевтичните дози. Окскарбазепин и МХП не се свързват с алфа-1-кисел гликопротеин. Окскарбазепин и МХП преминават плацентата. В един случай неонаталната и майчината концентрации на МХП са сходни.

Биотрансформация

Окскарбазепин бързо се редуцира от цитозолните ензими в черния дроб до МХП, което има основно значение за фармакологичния ефект на 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 и в дозовия обхват между 300 и 2 400 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. Трилептал 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 Трилептал на пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 30 ml/мин), елиминационният 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).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на Трилептал е изследвана в клинични изпитвания при педиатрични пациенти, приемащи Трилептал 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 4.2 и 4.6).

Пациенти в старческа възраст

След приложение на единична (300 mg) или многократни дози (600 mg/ден) Трилептал при доброволци в старческа 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 старческа възраст показват, че разликата се дължи на зависимостта 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 и пациенти в старческа възраст.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и генотоксичност на окскарбазепин и фармакологично активния му метаболит – монохидроксилното му производно (МХП).

Имунотоксичност

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

Мутагенност

При провеждане на *in vitro* тест Ames в отсъствие на метаболитно активиране в един от пет бактериални щамове, окскарбазепин увеличава честотата на възникване на мутации. Окскарбазепин и МХП предизвикват повишаване на хромозомните аберации и/или полиплоидия при *in vitro* проучване върху клетки от яйчник на китайски хамстер, при липса на метаболитна активация. Резултатите от теста на Ames за МХП са отрицателни, както и не е открита мутагенна или кластогенна активност за МХП или за окскарбазепин в *in vitro* V79 проучване на клетки от китайски хамстер. Окскарбазепин и МХП са отрицателни по отношение на кластогенни и анеугенни ефекти (образуване на микроядра) при *in vivo* анализ на костен мозък от плъхове.

Канцерогенност

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 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 напълно изяснен, но може да бъде свързан с повишени нива на естрадиол, специфично при плъхове. Клиничната значимост на тези тумори не е известна.

Репродуктивна токсичност

За репродуктивна токсичност вижте точка 4.6.

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
титанов диоксид (Е 171)



Отнася се само за покритието на таблетките от 300 mg:
макрогол 8 000
железен оксид, жълт (E 172)

Отнася се само за покритието на таблетките от 600 mg:
макрогол 4 000
железен оксид, червен (E 172)
железен оксид, черен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Таблетки от 300 mg: блистерни опаковки от 50 таблетки.
Таблетки от 600 mg: блистерни опаковки от 50 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Трилептал 300 mg: 20010387
Трилептал 600 mg: 20010386

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

Дата на първо разрешаване: 26 април 2001 г.
Дата на последно подновяване: 16 март 2016 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

