

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ TRILEPTAL
300 mg film tableta
600 mg film tableta
okskarbazepin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trileptal 300 mg
Aktivna supstanca: 1 film tableta sadrži 300 mg okskarbazepina.

Trileptal 600 mg
Aktivna supstanca: 1 film tableta sadrži 600 mg okskarbazepina.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Trileptal 300 mg film tablete
Žute, ovalne blago bikonveksne tablete, s razdjelnom crtom na obje strane. TE/TE je otisnuto na jednoj i CG/CG na drugoj strani.

Trileptal 600 mg film tablete
Svijetloružičaste, ovalne blago bikonveksne tablete, s razdjelnom crtom na obje strane. TF/TF je otisnuto na jednoj i CG/CG na drugoj strani.

Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trileptal je indiciran za liječenje parcijalnih napada sa ili bez sekundarno generalizovanih toničko-kloničkih napada.

Trileptal je indiciran za primjenu u monoterapiji ili kao adjunktivna terapija kod odraslih i djece uzrasta od 6 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U monoterapiji i adjunktivnoj terapiji, liječenje Trileptalom započinje s klinički učinkovitom dozom primjenjenom u dvije podijeljene doze. Doza može biti povećana ovisno o kliničkom odgovoru bolesnika. Kada se drugi antiepileptički lijekovi zamjenjuju Trileptalom, doza istovremeno primjenjenog antiepileptičkog lijeka (lijekova) se treba postepeno smanjivati na početku liječenja Trileptalom. U adjunktivnoj terapiji, s obzirom da je povećano ukupno opterećenje bolesnika antiepileptičkim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu istovremeno primjenjenog antiepileptičkog lijeka (lijekova) i/ili sprijeći povećavati dozu Trileptala (vidi dio 4.5).

Terapijsko praćenje lijeka

Terapijski učinak okskarbazepina u prvom redu se ostvaruje kroz aktivni metabolit 10-monohidroksi derivat okskarbazepina (MHD) (vidi dio 5).
Praćenje nivoa 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 osnovu nivoa u plazmi izmjerenih 2-4 sata nakon doze) da bi se održali maksimalni nivoi MHD-a u plazmi od < 35 mg/L.

Odrasli

Monoterapija

Preporučena početna doza

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

Doza održavanja

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati za maksimalnih 600 mg/dan u približno sedmičnim intervalima od početne doze kako bi se postigao željeni klinički odgovor.

Terapijski učinci uočeni su kod doza između 600 mg/dan i 2400 mg/dan.

Kontrolisana ispitivanja sa lijekom Trileptal kao monoterapijom, kod bolesnika koji u tom periodu nisu bili liječeni antiepilepticima su pokazala da je efikasna doza 1200 mg/dan, međutim doza lijeka od 2400 mg/dan se pokazala efikasnom kod više refraktornih bolesnika koji su prešli sa drugih antiepileptičkih lijekova na monoterapiju lijekom Trileptal.

Preporučena maksimalna doza

U kontrolisanim bolničkim uslovima povećanje doze do 2400 mg/dan postignuto je tokom 48 sati.

Adjunktivna terapija

Preporučena početna doza

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

Doza održavanja

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati za maksimalnih 600 mg/dan u približno sedmičnim 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.

Preporučena maksimalna doza

Dnevne doze od 600 do 2400 mg/dan su se pokazale djelotvorne u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima gde se lijek primjenjivao kao adjunktivna terapija, i ako većina pacijenata nije mogla da podnese dozu od 2400 mg/dan bez smanjenja doze istovremeno primjenjenih antiepileptika uglavnom usljed neželjenih efekata povezanih sa CNS. Dnevne doze preko 2400 mg/dan nisu sistematski izučavane u kliničkim istraživanjima.

Starije osobe (65 i više godina)

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

Pažljivo praćenje nivoa natrija potrebno je kod bolesnika s rizikom od hiponatrijemije (vidi dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) liječenje Trileptalom

treba započeti s polovicom uobičajene početne doze (300 mg/dan) koju treba povećavati, barem u sedmičnim intervalima, kako bi se postigao željeni klinički učinak (vidi dio 5.2).

Povećavanje doze kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega zahtjeva pažljivije praćenje.

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza

U monoterapiji i adjuktivnoj terapiji, primjenu Trileptala treba započeti dozom od 8-10 mg/kg/dan u dvije podijeljene doze.

Doza održavanja

U kliničkim ispitivanjima adjuktivne terapije pokazalo se da je doza održavanja Trileptala od 30-46 mg/kg/dan, postignuta tokom dvije sedmice, djelotvorna i dobro se podnosi. Terapijski efekti su zabilježeni pri srednjoj dozi održavanja od oko 30 mg/kg/dnevno.

Preporučena maksimalna doza

Ako je klinički indicirano, doza se može povećavati do maksimalnih 10 mg/kg/dan u približno sedmičnim intervalima od početne doze, do maksimalne doze od 46 mg/kg/dan, kako bi se postigao željeni klinički odgovor (vidi dio 5.2).

Primjena lijeka Trileptal se preporučuje kod djece uzrasta od 6 godina i starijih. Bezbjednost i efikasnost lijeka je ispitivana u kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je uključivala oko 230-oro dece mlađe od 6 godina (do starosti od 1 mjeseca). Primjena lijeka Trileptal se ne preporučuje kod djece mlađe od 6 godina obzirom da bezbjednost i efikasnost nisu bile adekvatno dokazane.

Sve gore navedene preporuke u vezi sa doziranjem (odrasli, starije osobe i djeca) su zasnovane na dozama ispitanim u kliničkim studijama za sve starosne grupe. Međutim, gde je potrebno, niže početne doze mogu se uzeti u obzir.

Način primjene

Tablete imaju razdjelnu crtu i mogu se prelomiti na pola da bi se pacijentu olakšalo gutanje tablete. Međutim, tableta se ne može podijeliti na jednake doze. Za djecu koja ne mogu progutati tabletu ili gdje se potrebna doza ne može dati u obliku tableta, dostupna je Trileptal oralna suspenzija. Trileptal se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, na eslikarbazepin ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti tipa I (neposredne) koje uključuju osip, svrbež, urtikariju, angioedem, kao i slučajeve anafilakse. Slučajevi anafilakse i angioedema koji obuhvaćaju grkljan, glasnice, usne i očne kapke prijavljeni su kod bolesnika nakon uzimanja prve doze ili naknadnih doza Trileptala. Ako bolesnik razvije ove reakcije nakon liječenja Trileptalom, potrebno je prekinuti primjenu lijeka i započeti s alternativnim liječenjem.

Bolesnike kod kojih su se pojavile reakcije preosjetljivosti na karbamazepin treba obavijestiti da se u oko 25-30% njih mogu javiti reakcije preosjetljivosti (npr. ozbiljne kožne reakcije) pri primjeni Trileptala (vidi dio 4.8).

Reakcije preosjetljivosti, uključujući multiorganske reakcije preosjetljivosti, mogu se također javiti kod bolesnika koji u anamnezi nemaju preosjetljivost na karbamazepin. Takve reakcije mogu zahvatiti kožu, jetru, krvni i limfni sistem ili druge organe, bilo pojedinačno ili zajedno u smislu sistemske reakcije (vidi dio 4.8). Općenito, ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti primjenu Trileptala.

Dermatološki učinci

Tokom primjene Trileptala vrlo rijetko su prijavljene ozbiljne dermatološke reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) i multiformni eritem. Za bolesnike s ozbiljnim dermatološkim reakcijama može biti potrebna hospitalizacija, jer ta stanja mogu biti opasna po život i vrlo rijetko fatalna. Pojave povezane s Trileptalom javile su se i kod djece i odraslih. Medijan vremena do početka reakcije bio je 19 dana. Prijavljeno je nekoliko izolovanih slučajeva ponovne pojave ozbiljne kožne reakcije izazvane ponovnom primjenom Trileptala. Bolesnici koji razvijaju kožne reakcije na Trileptal treba da budu odmah pregledani, a terapija Trileptalom

obustavljena, osim ako se javi osip za koji se jasno zna da nije izazvan lijekom. U slučaju prekida terapije, treba razmotriti zamjenu lijeka Trileptal drugim antiepileptikom, da bi se izbjegle konvulzije izazvane obustavljanjem terapije. Trileptal ne treba uvoditi ponovo u terapiju kod bolesnika kod kojih je terapija prekinuta usljed reakcije preosjetljivosti (vidi dio 4.3).

HLA-B *1502 alel- kod Han Kineza, Tajlandana i i drugih azijskih populacija

Pokazano je da su nosioci HLA-B *1502 alela kod izvornih Han Kineza i u populaciji porijeklom sa Tajlanda snažno povezivani sa rizikom od razvoja Stevens-Johnson-ovog sindroma (SJS)/toksične epidermalne nekrolize (TEN) kada su liječeni karbamazepinom. Hemijska struktura okskarbazepina je slična karbamazepinu i postoji mogućnost da su pacijenti koji su nosioci HLA- B *1502 alela izloženi riziku od razvoja Stevens-Johnson-ovog sindroma (SJS)/TEN nakon terapije okskarbazepinom. Postoje podaci koji ukazuju na postojanje ove povezanosti sa okskarbazepinom. Procijenjeno je da je prevalenca HLA-B*1502 kod Han Kineza i Tajlandana oko 10%. Ovim osobama je potrebno izvršiti skrining na taj alel, kad god je moguće, prije liječenja karbamazepinom ili hemijski sličnim supstancama. Ukoliko je kod osoba ovog porijekla test HLA-B*1502 alel pozitivan, primjena okskarbazepina se može uzeti u obzir ako se procijeni da korist prevazilazi rizik.

Zbog prevalencije ovog alela kod drugih azijskih populacija (npr. više od 15% kod Filipinaca i Malezijaca), treba razmotriti genetsko testiranje rizičnih populacija na prisustvo HLA-B*1502. Prevalenca HLA-B*1502 alela je neznatna kod npr. osoba evropskog porijekla, afričkog porijekla, osoba hispano porijekla kao i kod Japanaca i Korejaca (< 1%).

Učestalost alela odnosi se na postotak hromosoma u populaciji koji nose navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog hromosoma, 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.

HLA-A*3101 alel - kod evropskog porijekla i japanske populacije

Postoje podaci koji ukazuju da je HLA-A*3101 povezan sa povećanim rizikom od razvoja karbamazepinom indukovanih neželjenih reakcija na koži kao što su SJS, TEN, lijekom izazvan osip sa eozinofilijom (DRESS), manje ozbiljne akutne generalizovane egzantematozne pustuloze i makulopapularni osip kod osoba evropskog porijekla i Japanaca.

Učestalost HLA-A*3101 alela široko varira između etničkih populacija. Prevalenca HLA-A*3101 alela je 2 do 5% kod osoba evropskog porijekla i oko 10% kod Japanaca. Prisustvo HLA-A*3101 alela može povećati rizik od pojave kožnih reakcija izazvanih karbamazepinom (uglavnom manje ozbiljne) sa 5,0% kod opšte populacije do 26,0% kod ispitanika evropskog porijekla, dok njegovo odsustvo smanjuje rizik sa 5% na 3,8%.

HLA-A*3101 alel - 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 grupama 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 grupama u istim tim regijama.

Učestalost alela odnosi se na postotak hromosoma u populaciji koji nose navedeni alel. Budući da osoba nosi dvije kopije svakog hromosoma, 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 o preporučivanju skrininga na HLA-A*3101 prije otpočinjanja terapije karbamazepinom ili hemijski sličnim supstancama.

Ako se za bolesnike evropskog ili japanskog porijekla zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, treba razmotriti upotrebu karbamazepina ili hemijski sličnih supstanci ukoliko se procijeni da korist prevazilazi rizik.

Ograničenje genetskog skrininga

Rezultati genetskog skrininga nikada ne mogu zamijeniti odgovarajući klinički nadzor i zbrinjavanje bolesnika. Kod mnogih bolesnika azijskog porijekla koji su pozitivni na HLA-B*1502 i liječeni

Trileptalom neće se razviti SJS/TEN, a kod 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 neželjenih reakcija i oboljevanje od istih zbog drugih mogućih faktora kao što su doza AED-a, saradnja, konkomitantni lijekovi, komorbiditeti te nivo dermatološkog praćenja, nisu bili ispitivani.

Informacije za zdravstvene radnike

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 napada

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

Hiponatrijemija

Serumski nivoi natrija ispod 125 mmol/l, obično asimptomatski i koji ne zahtijevaju prilagođavanje terapije, bili su uočeni u do 2.7% bolesnika liječenih Trileptalom. Iskustvo iz kliničkih ispitivanja pokazuje da su se serumski nivoi natrija vratili na normalnu vrijednost kada se doza Trileptala smanjila, liječenje prekinulo ili se bolesnik liječio konzervativnim metodama (npr. ograničeni unos tekućine). Kod bolesnika s već postojećim stanjima bubrega povezanim s niskim vrijednostima natrija (npr. sindrom nalik neodgovarajućem izlučivanju ADH-a) ili kod bolesnika istovremeno liječenih lijekovima koji snižavaju vrijednosti natrija (npr. diuretici, desmopresin), kao i NSAIL-ima (npr. indometacin) serumske nivoe natrija treba izmjeriti prije početka terapije Trileptalom. Nakon toga, serumske nivoe natrija treba mjeriti nakon približno 2 sedmice, a zatim u mjesečnim intervalima tokom prva tri mjeseca terapije ili prema kliničkoj potrebi. Ti faktori rizika se mogu naročito odnositi na starije bolesnike. Za bolesnike na terapiji Trileptalom koji započinju primjenu lijekova koji snižavaju vrijednosti natrija treba primijeniti isti pristup za provjeru natrija. Općenito, ako se tokom terapije Trileptalom jave klinički simptomi koji upućuju na hiponatrijemiju (vidi dio 4.8), potrebno je uzeti u obzir mjerenje natrija u serumu. Ostalim bolesnicima se vrijednosti natrija u serumu mogu određivati kao sastavni dio rutinskih laboratorijskih ispitivanja.

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

Hipotiroidizam

Hipotiroidizam je neželjena reakcija ("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 grupi dok prima terapiju Trileptalom.

Funkcija jetre

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

Funkcija bubrega

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

Hematološki učinci

Nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika liječenih Trileptalom su zabilježeni rijetki slučajevi

agranulocitoze, aplastične anemije i pancitopenije (vidi dio 4.8). Ako se razvije bilo koji dokaz značajne depresije koštane srži, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka.

Suicidalno ponašanje

Kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija prijavljene su suicidalne misli i ponašanje. Meta-analiza randomiziranih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika također je pokazala malo povećan rizik za suicidalne misli i ponašanje. Mehanizam tog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod okskarbazepina.

Kod bolesnika stoga treba pratiti znakove suicidalnih misli i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnici (i osobe koje brinu o bolesnicima) treba savjetovati da potraže ljekarski savjet ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Hormonski kontraceptivi

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

Alkohol

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

Prekid primjene

Kao i kod ostalih antiepileptičkih lijekova, Trileptal treba postepeno ukidati kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti konvulzija.

Praćenje plazmatskih nivoa

Iako su korelacije između doziranja i razine okskarbazepina u plazmi, te između nivoa u plazmi i kliničke djelotvornosti ili podnošljivosti relativno beznačajne, praćenje nivoa lijeka u plazmi može biti korisno u sljedećim situacijama kako bi se isključila nesaradnja 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).
- istovremene primjene lijekova koji induciraju jetrene enzime (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Indukcija enzima

Okskarbazepin i njegov farmakoliški aktivni metabolit (monohidroksi derivati, MHD) su *in vitro* i *in vivo* slabi induktori citohrom P450 enzima CYP3A4 i CYP3A5 odgovornih za metabolizam veoma velikog broja lijekova, npr. imunosupresiva (npr. ciklosporin i takrolimus), oralnih kontraceptiva (vidi dolje) i nekih drugih antiepileptičkih lijekova (npr. karbamazepin), što rezultira nižim plazmatskim koncentracijama ovih lijekova (pogledati tabelu ispod u kojoj su sažeti rezultati sa drugim antiepilepticima).

In vitro, okskarbazepin i MHD su slabi induktori UDP-glukuronil-transferaze (efekti na specifične enzime unutar ove grupe nisu poznati). Stoga, *in vivo* okskarbazepin i MHD mogu imati mali inducirajući učinak na lijekove koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom preko UDP-glukuronil-transferaza. Kada se uvodi ili mijenja doza lijeka Trileptal, potrebne su 2 do 3 sedmice za postizanje novog nivoa indukcije.

U slučaju obustavljanja terapije lijekom Trileptal, može biti neophodno smanjivanje doza lijekova koji se istovremeno primjenjuju sa lijekom Trileptal na osnovu kliničke slike i/ili praćenja nivoa lijeka u plazmi. Indukcija će se vjerovatno postepeno smanjivati u toku od 2 do 3 sedmice nakon ukidanja terapije lijekom Trileptal.

Hormonski kontraceptivi: Pokazalo se da Trileptal ima uticaj na dvije komponente oralnih kontraceptiva, etinilestradiol (EE) i levonogestrel (LNG). Srednje AUC vrijednosti su se smanjile za 48-52% za EE i 32-52% za LNG. Zbog toga, istovremena primjena Trileptala sa hormonskim kontraceptivima može ove kontraceptive učiniti neučinkovitim (vidi 4.4). Potrebno je koristiti drugu pouzdanu metodu kontracepcije.

Inhibicija enzima

Okskarbazepin i MHD inhibiraju CYP2C19. Prema tome, kada se istovremeno primjenjuju visoke doze Trileptala s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP2C19 (npr. fenitoin), mogu se pojaviti interakcije. Nivo fenitoina u plazmi se povećao za do 40% kada je Trileptal davan u dozama većim od 1200 mg/dan (pogledati tabelu ispod u kojoj su sažeto prikazani rezultati sa drugim antikonvulzivima). U ovom slučaju može biti neophodno smanjenje istovremeno date doze fenitoina (vidi dio 4.2).

Antiepileptici i induktori enzima

Potencijalne interakcije između Trileptala i drugihantiepileptika procijenjene su u kliničkim ispitivanjima. Učinak tih interakcija na srednji AUC i C_{min} je sažeto prikazan u sljedećoj tabeli.

Sažetak interakcija antiepileptičkih lijekova s Trileptalom

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

Pokazalo se da snažni induktori citohrom P450 enzima i/ili UGT (tj. rifampicin, karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton) smanjuju plazmatske/serumske nivoe MHD-a (29-49%) kod odraslih; kod djece starosti od 4 do 12 godina, kada je dat jedan od tri lijeka koji indukuju enzime, klirens MHD se povećao za oko 35% u poređenju sa monoterapijom. Istovremena primjena lijeka Trileptala i lamotrigina je bila povezana sa povećanim rizikom od nastanka neželjenih dejstava (mučnina, pospanost, vrtoglavica i glavobolja). Kada su jedan ili više antiepileptika istovremeno dati sa lijekom Trileptalom, potrebno je pažljivo doziranje i/ili praćenje nivoa lijeka u plazmi od slučaja do slučaja, što je posebno važno kod pedijatrijskih bolesnika koji istovremeno primaju lamotrigin.

Nije zabilježena autoindukcija sa Trileptalom.

Interakcije s drugim lijekovima

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

Na osnovu strukturne povezanosti okskarbazepina i tricikličnih antidepresiva, teoretski je moguća interakcija između okskarbazepina i inhibitora MAO.

Kod bolesnika koji su bili uključeni u kliničke studije i koji su uzimali triciklične antidepresive nisu primjećene bilo kakve klinički značajne interakcije.

Kombinacija litijuma i okskarbazepina može pojačati 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) (vidi 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 Trileptom.

Trudnoća

Rizik vezan za epilepsiju i primjenu antiepileptika, uopšteno:

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

Štaviše, efikasna antiepileptična terapija ne smije biti zaustavljena, jer je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za plod.

Rizik vezan za 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 Trileptom u poređenju sa stopom uočenoj u opštoj 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 kod djece izložene okskarbazepinu tokom trudnoće su oprečni te se rizik ne može isključiti.

Podaci iz registra opservacijske populacijske studije iz nordijskih zemalja ukazuju na povećani rizik da se djeca rađaju mala za gestacijsku dob (SGA; definisana kao porođajna težina ispod 10. percentila za njihov spol i gestacijsku dob) nakon prenatalnog izlaganja okskarbazepinu. Rizik od SGA kod djece žena s epilepsijom koje su primale okskarbazepin bio je 15,2% u poređenju s 10,9% kod djece žena s epilepsijom koje nisu primale lijekove protiv napadaja.

Sljedeće podatke je potrebno razmotriti:

- Ako žena koja prima Trileptol zatrudni ili planira da zatrudni, primjenu lijeka Trileptol bi trebalo ponovo pažljivo procijeniti. Treba davati minimalne efektivne doze, i monoterapija je preporučljiva kad god je to moguće, naročito tokom prva tri mjeseca trudnoće. Potencijal za kongenitalne abnormalnosti kod potomaka žena liječenih kombinovanom terapijom veći je od onih koje su primale monoterapiju.
- Tokom trudnoće, ne smije se prekidati antiepileptičko liječenje, obzirom da je pogoršanje bolesti štetno i za majku i za fetus.

Praćenje i prevencija:

Neki antiepileptički lijekovi mogu doprinijeti manjku folne kiseline, što potencijalno može doprinijeti nastanku abnormalnosti fetusa. Nadoknada folne kiseline se preporučuje prije i tokom trudnoće. Kako efikasnost ove nadoknade nije dokazana, specifična prenatalna dijagnostika se može preporučiti čak i ženama koje primaju folnu kiselinu.

Podaci dostupni od ograničenog broja žena ukazuju da se nivoi aktivnog metabolita okskarbazepina u plazmi, 10-monohidroksi derivata (MHD), mogu postepeno smanjivati tokom trudnoće. Preporučuje se pažljivo praćenje kliničkog odgovora i praćenje izmjena u plazmatskim koncentracijama MHD u žena koje se liječe Trileptom tokom trudnoće kako bi se osiguralo održavanje odgovarajuće kontrole konvulzija. Treba razmotriti praćenje promjena u plazmatskim koncentracijama MHD. Može se razmotriti i praćenje plazmatskih nivoa MHD nakon poroda, ako je tokom trudnoće povećana doza lijeka.

Kod novorođenčadi:

Zabilježeni su poremećaji krvarenja kod novorođenčadi s jetrenim induktorima antiepileptičkih lijekova. Iz predostrožnosti, trebalo bi primjenjivati vitamin K₁ kao preventivnu mjeru u posljednjim sedmicama trudnoće, a kasnije i novorođenčetu.

Dojenje

Okskarbazepin i njegov aktivni metabolit (MHD) se izlučuju u majčino mlijeko. Ograničeni podaci upućuju da je kod 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 tokom primjene Trileptola, treba razmotriti i korist dojenja i mogući rizik od neželjenih efekata za dojenče. Ako se doji, dojenče treba pratiti zbog neželjenih efekata kao što su omamljenost i sporo povećanje težine.

Plodnost

Ne postoji podatak o plodnosti kod 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 (vidi dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

Trileptal ima snažan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Primjena Trileptala je povezana s neželjenim reakcijama kao što su omaglica, pospanost, ataksija, diplopija, zamagljeni vid, smetnje u vidu, hiponatrijemija i smanjen nivo svijesti (za kompletan popis neželjenih reakcija, vidi dio 4.8), naročito na početku liječenja ili u vezi s podešavanima doze (učestalije tokom faze titracije prema gore). Stoga bolesnike treba upozoriti da mogu biti oslabljene njihove fizičke i/ili mentalne sposobnosti potrebne za rukovanje mašinama ili upravljanje vozilima.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena neželjena dejstva, koja su se javila u više od 10% bolesnika, su pospanost, glavobolja, vrtoglavica, diplopija, mučnina, povraćanje i umor.

Sigurnosni profil se zasniva na štetnim događajima koji su dobiveni iz kliničkih ispitivanja, a povezani su s Trileptalom. Dodatno su uzeti u obzir klinički značajni izvještaji o neželjenim reakcijama iz programa praćenja bolesnika i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet.

Neželjene reakcije (Tabela 1) su navedene prema MedDRA sistemu klase organa.

Unutar svakog sistema organa, neželjene reakcije su poredane prema učestalosti, sa najčešćom reakcijom navedenom prvom. U svakoj grupi učestalosti, redosljed neželjenih dejstava je dat prema opadajućoj ozbiljnosti. Za svaku neželjenu reakciju postoji odgovarajuća kategorija učestalosti koristeći sljedeću konvenciju (CIOMS III): *vrlo često* ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); *manje često* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); *rijetko* ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); *vrlo rijetko* ($< 1/10000$).

Tabela 1 Neželjene reakcije

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Manje često	leukopenija
Rijetko	depresija koštane srži, agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, neutropenija
Vrlo rijetko	trombocitopenija
Poremećaji imunog sistema	
Rijetko	anafilaktičke reakcije
Vrlo rijetko	preosjetljivost [#]
Endokrini poremećaji	
Često	povećanje tjelesne težine
Manje često	hipotiroidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	hiponatrijemija [†]
Rijetko	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), labilan afekat, stanje zbunjenosti,

	depresija, apatija
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često	pospanost, glavobolja, vrtoglavica
Često	ataksija, tremor, nistagmus, poremećaj pažnje, amnezija, poremećaji govora (uključujući disartriju); učestaliji tokom titracije doze Trileptala prema gore
Poremećaji oka	
Vrlo često	diplopija
Često	zamućen vid, poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	
Često	vrtoglavica
Srčani poremećaji	
Vrlo rijetko	aritmija, atrioventrikularni blok
Vaskularni poremećaji	
Manje često	hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	
Vrlo često	mučnina, povraćanje
Često	proljevanje, konstipacija, bol u trbuhu
Vrlo rijetko	pankreatitis i/ili povećanje lipaze i/ili amilaze
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	osip, alopecija, akne
Manje često	urtikarija
Rijetko	lijekom izazvan osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, multiformni eritem (vidi dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Rijetko	zabilježeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kostiju kod bolesnika na dugotrajnom liječenju Trileptalom. Nije poznat mehanizam utjecaja Trileptala na metabolizam kostiju.
Vrlo rijetko	sistemski eritemski lupus
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor
Često	astenija
Pretrage	
Manje često	povećanje jetrenih enzima, povećanje alkalne fosfataze u krvi
Rijetko	sniženje nivoa T4 (sa nejasnim kliničkim značajem)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često	pad

Opis odabranih neželjenih reakcija

Preosjetljivost (uključujući reakcije preosjetljivosti koje zahvataju više organa) sa pojavom znakova poput osipa, groznice. Mogu biti zahvaćeni i drugi organi ili organski sistemi, kao što su: krvni i limfni sistem (npr. eozinofilija, trombocitopenija, leukopenija, limfadenopatija, splenomegalija), jetra (npr. hepatitis, poremećeni laboratorijski nalazi jetrenih funkcija), mišići i zglobovi (npr. oticanje zglobova, mijalgija, artralgiya), nervni sistem (npr. hepatička encefalopatija), bubrezi (npr., renalna insuficijencija, intersticijalni nefritis, proteinurija), pluća (npr. dispneja, plućni edem, astma, bronhospazam, intersticijalna bolest pluća), angioedem.

†Serumske vrijednosti natrija ispod 125 mmol/l su primjećene kod 2.7 % pacijenata liječenih Trileptalom sa učestalošću često (vidjeti dio 4.4.). U većini slučajeva hiponatrijemija je asimptomatska, te ne zahtjeva prilagođavanje terapije.

Vrlo rijetko je hiponatrijemija povezana sa znakovima i simptomima kao što su napadi, encefalopatija, smanjena svjesnost, zbunjenost (vidjeti Poremećaje nervnog sistema za druge neželjene efekte),

poremećaji vida (npr. zamagljen vid), hipotireoidizam, povraćanje i mučnina. Smanjene serumske vrijednosti natrija su se uglavnom dešavale tokom prvih tri mjeseca liječenja Trileptomom, iako ima pacijenata koji su po prvi put razvili vrijednost natrija <125 mmol/l više od jedne godine nakon početka terapije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Generalno, sigurnosni profil kod djece bio je sličan onome koji je primijećen kod odrasle populacije (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolovani slučajevi predoziranja. Maksimalna primjenjena doza je bila približno 48,000 mg.

Simptomi

Stanje ravnoteže elektrolita i tekućine: hiponatrijemija.

Poremećaji oka: diplopija, mioza, zamagljen vid.

Poremećaji probavnog sistema: mučnina, povraćanje, hiperkinezija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene: umor.

Pretrage: respiratorna depresija, produženje QTc intervala.

Poremećaji nervnog sistema: pospanost i somnolencija, omaglica, ataksija i nistagmus, tremor, poremećaji koordinacije (abnormalna koordinacija), napadaji, glavobolja, koma, gubitak svijesti, diskinezija.

Psihijatrijski poremećaji: agresija, agitacija, konfuzno stanje.

Vaskularni poremećaji: hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma: dispneja.

Tretman

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici, ATC kod: N03AF02

Mehanizam djelovanja

Farmakološka aktivnost okskarbazepina se primarno odvija preko metabolita (MHD) (vidi dio 5.2). Smatra se da se mehanizam djelovanja okskarbazepina i MHD-a uglavnom bazira na blokadi voltažno-osjetljivih natrijevih kanala, što rezultira stabilizacijom prepobuđenih neuronskih membrana, inhibicijom ponovljenih neuronskih izbijanja 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 efekti

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 konvulzija te uklanjaju ili smanjuju učestalost hronično ponavljanih parcijalnih konvulzija kod Rezus majmuna s aluminijskim implantatima. Nije primjećena tolerancija (tj. slabljenje antikonvulzivne aktivnosti) na toničkokloničke konvulzije kad su miševi i štakori dnevno tretirani okskarbazepinom ili MHD-om tokom 5 dana, odnosno 4 sedmice.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Provedeno je prospektivno, otvoreno, multicentrično, ispitivanje bez poređenja zasnovano na posmatranju nakon stavljanja lijeka u promet u Indiji koje je trajalo 24 sedmice. Od ukupno 816 ispitivanih pacijenata, 265 je bilo iz pedijatrijske populacije (1 mjesec do 19 godina) sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima (sekundarnim ili primarnim) primali su okskarbazepin monoterapiju. Početna doza za sve pacijente starije od 6 godina bila je 8-10 mg/kg/dan data u dvije podijeljene doze. Za 27 pacijenata starijih od 1 mjeseca a mlađih od 6 godina raspon početne doze bio je 4,62 - 27,27 mg/kg/dan a raspon održavanja bio je 4,29 - 30,00 mg/kg/dan. Primarna mjera ishoda bila je redukcija frekvencije napada od početne u 24. sedmici. U grupi pacijenata starosti od 1 mjeseca do 6 godina (n=27) broj napada se promijenio sa 1 (stepen) (1-12) na 0 (0-2), u starosnoj grupi 7 do 12 godina (n=77) frekvencija se promijenila sa 1 (1-22) na 0 (0-1) i u starosnoj grupi od 13 do 19 godina (n=152) frekvencija se promijenila sa 1 (1-32) na 0 (0-3). Nisu identifikovane specifične brige vezano za sigurnost. Podaci koji podržavaju omjer koristi i rizika iz ove studije nemaju zaključak za djecu mlađu od 6 godina (vidjeti dio 4.2). Na osnovu podataka iz randomiziranih kontrolisanih ispitivanja, upotreba okskarbazepina se ne preporučuje kod djece ispod 6 godina obzirom da sigurnost i efikasnost lijeka nisu adekvatno dokazane (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Dvije randomizirane, ocjenjivač-zasljepljene, dozno kontrolisane studije efikasnosti (Studija 2339 i Studija 2340) sprovedene su kod pedijatrijskih pacijenata u starosnoj dobi od 1 mjesec do ispod 17 godina starosti (n=31 pacijent starosne dobi od 6 do ispod 17 godina; n=189 pacijenata starosne dobi ispod 6 godina). Dodatno, sprovedeno je niz otvorenih studija u kojima su učestvovala djeca. Generalno, sigurnosni profil okskarbazepina kod mlađe djece (<6 godina starosti) bio je sličan onome kod starije djece (≥6 godina starosti). Međutim, u nekim studijama kod mlađe djece (<4 godine starosti) i starije djece (≥4 godine starosti), primjećena je 5-ostruka razlika u odnosima djece sa konvulzijama (7.9% u odnosu na 1.0%) i status epilepticus-om (5% u odnosu na 1%).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene Trileptala, okskarbazepin se potpuno apsorpira 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 μmol/l, s odgovarajućim medijanom t_{max} od 4.5 sata.

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

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

Distribucija

Prividni volumen distribucije MHD-a je 49 litara.

Približno 40% MHD-a je vezano na serumske bjelančevine, 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 placentu. Koncentracije MHD u plazmi novorođenčeta i majke bile su slične u jednom slučaju.

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) 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% nepromjenjenog okskarbazepina. Izlučivanje stolicom čini manje od 4% primjenjene doze. Približno 80% doze se izlučuje mokraćom ili kao glukuronid MHD-a (49%) ili kao nepromjenjeni MHD (27%), dok neaktivni DHD čini otprilike 3%, a konjugati okskarbazepina 13% doze.

Okskarbazepin se brzo eliminira 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 ± 1.8 sati.

Linearnost/nelinearnost

Ravnotežne koncentracije MHD-a u plazmi se postižu unutar 2-3 dana kod bolesnika kojima se Trileptal daje dvaput na dan. U uravnoteženom stanju, farmakokinetika MHD-a je linearna i pokazuje proporcionalnost doze u rasponu doza od 300 do 2.400 mg/dan.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre

Farmakokinetika i metabolizam okskarbazepina i MHD-a su bili ispitivani kod 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 kod 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 poređenju sa odraslim osobama sa normalnom bubrežnom funkcijom (10 sati).

Djeca

Farmakokinetika Trileptala je bila proučavana u pedijatrijskim kliničkim studijama u okviru kojih su pacijenti dobivali Trileptal u doznom rasponu od 10 do 60 mg/kg/dan. Klirens MHD, prilagođen prema tjelesnoj masi, se smanjuje kako se uzrast i tjelesna masa povećavaju, približavajući se onome kod odraslih. Prosječni klirens prilagođen tjelesnoj težini kod djece od 4 do 12 godina je 40% veći nego kod odraslih. Stoga se očekuje da izloženost MHD-u kod ove djece oko dvije trećine one kod odraslih liječenih istom dozom koja je prilagođena tjelesnoj masi. 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 dostupni od ograničenog broja žena ukazuju da se nivoi MHD u plazmi mogu postepeno smanjivati u toku trudnoće (vidi 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 kod mlađih dobrovoljaca (18 - 32 godine). Poređenje klirensa kreatinina kod 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

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

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni na osnovu ispitivanja sigurnosne farmakologije 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 hromosomskim 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 ćelijama 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 oba spola okskarbazepin u oralnim dozama do 150 mg/kg/dan, na kojoj ne postoji sigurnosna granica, nisu utjecali na plodnost. Kod ženki su pri dozama MHD-a koje su usporedive sa onima kod ljudi uočeni poremećaji spolnog ciklusa i smanjeni brojevi žutih tijela, implantacija i živih embrija (vidi dio 4.6).

Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti u glodavaca i zečeva su pokazala učinke poput povećanja mortaliteta embrija i/ili nešto usporeni prenatalni i/ili postnatalni rast kod toksičnih doza za majku. Postoji porast malformacija fetusa štakora u jednoj od osam embriotoksičnih studija koje su provedene s okskarbazepinom ili farmakološki aktivnim metabolitom (MHD), kod doze koja je također bila toksična za majku (vidi dio 4.6).

Karcinogenost

U studijama karcinogenosti 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 kod bolesnika liječenih Trileptom. Tumori testisa su bili izazvani povišenim koncentracijama luteinizirajućeg hormona. Zbog nepostojanja takvog povećanja kod ljudi, ti tumori se ne smatraju klinički značajnima. U studiji karcinogenosti s MHD-om kod 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 izloženosti. Mehanizam razvoja tih tumora nije razjašnjen, ali mogao bi biti povezan s povišenim nivoima estradiola koji su specifični za štakore. Stoga klinička značajnost tih tumora nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

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

Film-ovojnica

hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E 171)

Ovojnica tableta od 300 mg dodatno sadrži:

makrogol 8000
željezov oksid, žuti (E 172)

Ovojnica tableta od 600 mg dodatno sadrži:

makrogol 4000
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, crni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj kontaktne ambalaže

PVC/PE/PVDC s aluminijskom folijom.
Blister sadržava 10 tableta.
Pakovanje sa 50 tableta (5x10 kom).

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, Stein, Švicarska

Novartis Farma S.p.A.,
Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata, Italija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Tableta, 50 x 300 mg: 04-07.3-2-7290/22 od 26.02.2024. godine.
Tableta, 50 x 600 mg: 04-07.3-2-7291/22 od 26.02.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 07.10.2025.

