

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

2009 -08- 07

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trileptal, 60 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 60 mg okskarbazepiny (*Oxcarbazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina doustna barwy białej do lekko brązowoczerwonej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trileptal jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie - wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Trileptal może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Trileptal w monoterapii i leczeniu skojarzonym należy rozpoczynać od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę tę można zwiększać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. W przypadku, gdy Trileptal ma zastąpić inne leki przeciwpadaczkowe, ich dawkę należy stopniowo zmniejszać od momentu rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Trileptal.

W leczeniu skojarzonym, gdy pacjent przyjmuje wiele leków przeciwpadaczkowych, może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawki innych leków przeciwpadaczkowych podawanych jednocześnie i (lub) powolnego zwiększania dawki produktu leczniczego Trileptal (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Trileptal można przyjmować w czasie posiłków lub niezależnie od nich.

Zalecona dawka produktu leczniczego Trileptal zawiesina doustna powinna być wyrażona w mililitrach (przeliczenie miligramów na mililitry zamieszczono w tabeli poniżej). Przepisana dawka w mililitrach jest zaokrąglana w przybliżeniu do 0,5 ml.

Dawki podane w tabeli są odpowiednie tylko dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Dawki te są podawane dwa razy na dobę.

Dawka w miligramach (podawana dwa razy na dobę)	Dawka w mililitrach (podawana dwa razy na dobę)
45 – 75 mg	1,0 ml
76 - 105 mg	1,5 ml
106 - 135 mg	2,0 ml
136 - 165 mg	2,5 ml
166 - 195 mg	3,0 ml
196 - 225 mg	3,5 ml
226 - 255 mg	4,0 ml
256 – 285 mg	4,5 ml
286 – 315 mg	5,0 ml
316 – 345 mg	5,5 ml
346 – 375 mg	6,0 ml
376 – 405 mg	6,5 ml
406 – 435 mg	7,0 ml
436 – 465 mg	7,5 ml
466 – 495 mg	8,0 ml
496 – 525 mg	8,5 ml
526 – 555 mg	9,0 ml
556 – 585 mg	9,5 ml
586 – 615 mg	10,0 ml
616 – 645 mg	10,5 ml
646 – 675 mg	11,0 ml
676 – 705 mg	11,5 ml
706 – 735 mg	12,0 ml
736 – 765 mg	12,5 ml
766 – 795 mg	13,0 ml
796 – 825 mg	13,5 ml
826 – 855 mg	14,0 ml
856 – 885 mg	14,5 ml
886 – 915 mg	15,0 ml
916 – 945 mg	15,5 ml
946 – 975 mg	16,0 ml
976 – 1005 mg	16,5 ml
1006 – 1035 mg	17,0 ml
1036 – 1065 mg	17,5 ml
1066 – 1095 mg	18,0 ml
1096 – 1125 mg	18,5 ml
1126 – 1155 mg	19,0 ml
1156 – 1185 mg	19,5 ml
1186 – 1215 mg	20,0 ml

Przed podaniem produktu leczniczego Trileptal zawiesina doustna należy dokładnie wstrząsnąć butelką i natychmiast pobrać odpowiednią ilość produktu. Przepisaną ilość zawiesiny doustnej należy pobrać z butelki za pomocą załączonej strzykawki dozującej do podawania doustnego. Zawiesina może być podawana bezpośrednio ze strzykawki lub może być mieszana z niewielką ilością wody bezpośrednio przed podaniem. Po każdym użyciu należy dokładnie zamknąć butelkę i wytrzeć zewnętrzną część strzykawki suchą i czystą chusteczką jednorazową.

Produkt leczniczy Trileptal zawiesina doustna może być stosowany zamiennie z produktem leczniczym Trileptal, tabletki powlekane w tych samych dawkach.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do wszystkich pacjentów, u których nie stwierdzono zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). Kontrola stężenia leku w osoczu nie jest konieczna w celu uzyskania optymalnych wyników leczenia produktem leczniczym Trileptal.

Dorośli

Monoterapia

Leczenie należy rozpocząć od dawki 600 mg okskarbazepiny na dobę (8 do 10 mg/kg mc./dobę) w dwóch podzielonych dawkach. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Kontrolowane badania z zastosowaniem monoterapii u pacjentów nie przyjmujących w chwili badania leków przeciwpadaczkowych wykazały, że dawka 1200 mg/dobę była skuteczna; jednak podanie dawki 2400 mg/dobę okazało się skuteczne u większej liczby pacjentów z padaczką bardziej oporną na leczenie, przechodzących z terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi na monoterapię produktem leczniczym Trileptal.

W warunkach szpitalnych, dawkę zwiększano do 2400 mg/dobę w ciągu 48 godzin.

Leczenie skojarzone

Początkowo należy podawać 600 mg okskarbazepiny na dobę (8 do 10 mg/kg mc. na dobę) w dwóch podzielonych dawkach. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w około tygodniowych odstępach, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Dobowe dawki z zakresu 600-2400 mg/dobę również okazały się skuteczne w kontrolowanym badaniu klinicznym z leczeniem skojarzonym, jednak większość pacjentów nie tolerowała dawki 2400 mg/dobę bez zmniejszenia dawek innych leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych jednocześnie z produktem leczniczym Trileptal, głównie z powodu działań niepożądanych na OUN. Dawki dobowe powyżej 2400 mg/dobę nie były przedmiotem systematycznych badań klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się modyfikację dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”). Dawkowanie u pacjentów z ryzykiem hiponatremii, patrz punkt 4.4.

Dzieci

W monoterapii i leczeniu skojarzonym dawka początkowa powinna wynosić 8 do 10 mg/kg mc. na dobę, podane w dwóch podzielonych dawkach. W leczeniu skojarzonym efekty terapeutyczne obserwuje się po średniej dawce podtrzymującej wynoszącej około 30 mg/kg mc. na dobę. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych maksymalnie o 10 mg/kg mc. na dobę zaczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 46 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.2).

Trileptal jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Bezpieczeństwo i skuteczność były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących ok. 230 dzieci w wieku poniżej 6 lat (dolna granica wieku 1 miesiąc). Trileptal nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ jego bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie pacjentów nie zostały wystarczająco udokumentowane.

Wszystkie podane powyżej zalecenia dotyczące dawkowania produktu (u dzieci, dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku), dla wszystkich grup wiekowych, zostały określone na podstawie dawek

stosowanych w badaniach klinicznych. Jednakże, jeśli jest to konieczne, można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych na temat stosowania produktu leczniczego Trileptal u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), leczenie produktem leczniczym Trileptal należy rozpoczynać od połowy zazwyczaj stosowanej dawki początkowej (300 mg/dobę). Dawkę można zwiększać w odstępach co najmniej tygodniowych aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać bardziej wnikliwej obserwacji podczas zwiększania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano reakcje nadwrażliwości klasy I (natychmiastowe), w tym wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz doniesienia o anafilaksji. Donoszono o przypadkach anafilaksji i obrzęku naczynioruchowym w obrębie krtani, głośni, warg i powiek po zastosowaniu pierwszej lub kolejnych dawek produktu leczniczego Trileptal. Jeśli takie reakcje wystąpiły u pacjenta po leczeniu produktem leczniczym Trileptal, należy przerwać stosowanie leku i rozpocząć alternatywne leczenie.

Pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, powinni zostać poinformowani, że u około 25-30% z nich mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości na okskarbazepinę (patrz punkt 4.8). Reakcje nadwrażliwości, w tym wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić także u pacjentów, u których nie obserwowano nadwrażliwości na karbamazepinę. Takie reakcje mogą dotyczyć skóry, wątroby, krwi i układu limfatycznego bądź innych narządów, każdego indywidualnie lub występować jako reakcje układowe (patrz punkt 4.8). Ogólnie, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe charakterystyczne dla reakcji nadwrażliwości, stosowanie produktu leczniczego Trileptal powinno być natychmiast przerwane.

Odczyny skórne

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu poważnych odczynów skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka (zespołu Lyella) oraz rumienia wielopostaciowego w związku z zastosowaniem produktu leczniczego Trileptal. Pacjenci, u których wystąpią poważne odczyny skórne, mogą wymagać hospitalizacji, ponieważ stany te mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia, a nawet w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Przypadki tych zdarzeń związane z zastosowaniem produktu leczniczego Trileptal występowały zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia tych objawów wynosił 19 dni. Donoszono o kilku pojedynczych przypadkach nawrotu poważnych reakcji skórnych po ponownym podaniu produktu leczniczego Trileptal. Pacjenci, u których wystąpi reakcja skórna po zastosowaniu produktu Trileptal, powinni zostać szybko poddani kontroli lekarskiej a leczenie produktem leczniczym Trileptal należy natychmiast przerwać, chyba że wysypka wyraźnie nie ma związku z lekiem. W razie przerwania leczenia, należy rozważyć zastąpienie produktu leczniczego Trileptal innym lekiem przeciwpadaczkowym, aby uniknąć napadów padaczkowych po odstawieniu leku. Produktu leczniczego Trileptal nie należy ponownie podawać pacjentom, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Hiponatremia

U maksymalnie 2,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal obserwowano stężenia sodu w surowicy poniżej 125 mmol/l. Badania kliniczne wykazały, że stężenie sodu w surowicy powróciło do normy po zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia lub po wdrożeniu leczenia zachowawczego (np. ograniczonego przyjmowania płynów). U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek przebiegających z małym stężeniem sodu oraz u chorych leczonych jednocześnie produktami zmniejszającymi stężenie sodu (np. lekami moczopędnymi, desmopresyną), jak również lekami z grupy NLPZ (np. indometacyną), przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy krwi. Następnie czynność tę należy powtórzyć po około 2 tygodniach, a potem w odstępach miesięcznych, przez trzy pierwsze miesiące leczenia, lub w razie potrzeby. Wspomniane powyżej czynniki ryzyka odnoszą się szczególnie do osób w podeszłym wieku. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal, w momencie wprowadzania leczenia lekami obniżającymi poziom sodu należy również oznaczyć stężenie sodu w surowicy.

W przypadku wystąpienia objawów świadczących o niedoborze sodu we krwi podczas stosowania produktu leczniczego Trileptal (patrz punkt 4.8) należy rozważyć konieczność kontrolowania stężenia sodu. U innych pacjentów należy oznaczać stężenie sodu w surowicy podczas rutynowych badań laboratoryjnych.

Wszyscy pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością serca powinni być poddawani regularnym pomiarom masy ciała w celu określenia stopnia retencji płynów. W przypadku zatrzymania płynów lub nasilenia się niewydolności serca, należy sprawdzić stężenie sodu w surowicy. Jeśli stwierdzi się niedobór sodu we krwi u tych pacjentów należy ograniczyć podaż wody.

Ponieważ okskarbazepina może bardzo rzadko powodować zaburzenia przewodzenia w sercu, pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia (np. blokiem przedsionkowo-komorowym, arytmia) wymagają dokładnego monitorowania.

Czynność wątroby

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach zapalenia wątroby, z których większość miała łagodny przebieg. W razie podejrzenia zaburzeń czynności wątroby, należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Trileptal.

Odczyny hematologiczne

Po dopuszczeniu do obrotu bardzo rzadko donoszono o agranulocytozie, niedokrwistości aplastycznej i pancytopenii u pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal (patrz punkt 4.8).

W przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów znaczącego zahamowania czynności szpiku kostnego, należy rozważyć przerwanie leczenia..

Zachowania samobójcze

Donoszono o myślach i zachowaniach samobójczych, u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych kontrolowanych placebo badań prowadzonych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych, wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych.

Mechanizm leżący u podstaw tej zależności nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem okskarbazepiny. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów w kierunku oznak myśli i zachowań samobójczych, a w razie potrzeby rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (oraz ich opiekunom), aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli pojawiają się oznaki myśli i zachowań samobójczych.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane, że jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego Trileptal wraz z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać skuteczność tych środków (patrz punkt 4.5). Zaleca się stosowanie innych, niehormonalnych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal.

Alkohol

Z powodu możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego, pacjenci leczeni produktem leczniczym Trileptal powinni unikać spożywania alkoholu.

Odstawienie leku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę produktu leczniczego Trileptal należy zmniejszać stopniowo, aby ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych o nasilonej częstotliwości.

Inne

Trileptal zawiesina doustna zawiera etanol w ilości mniejszej niż 100 mg w jednej dawce. Zawiera również p-hydroksybenzoesan metylu i propylu, które mogą powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie typu późnego). Ponadto zawiera sorbitol i dlatego nie powinien być podawany pacjentom z wrodzoną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Indukcja enzymatyczna

Okskarbazepina i jej farmakologicznie czynny metabolit (monohydrosypochodna, MHD) są słabymi induktorami *in vitro* i *in vivo* enzymów CYP 3A4 i CYP 3A5 cytochromu P450, odpowiedzialnych głównie za metabolizm bardzo dużej liczby leków, np. produktów o działaniu immunosupresyjnym (takich jak cyklosporyna, takrolimus), doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz niżej) oraz niektórych innych leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepiny), powodując zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu (patrz tabela poniżej przedstawiająca podsumowanie wyników uzyskanych dla innych leków przeciwpadaczkowych).

In vitro okskarbazepina i MHD są słabymi induktorami UDP-glukuronylotransferaz (wpływ na poszczególne enzymy z tej grupy nie jest znany). Stąd *in vivo* okskarbazepina i MHD mogą wywierać niewielki efekt indukujący metabolizm produktów leczniczych, które są eliminowane głównie poprzez sprzężanie za pomocą UDP-glukuronylotransferaz. W przypadku rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Trileptal lub zmiany jego dawki, osiągnięcie nowego poziomu indukcji może trwać 2 do 3 tygodni.

W przypadku przerwania terapii produktem leczniczym Trileptal może zajść konieczność zmniejszenia dawki jednocześnie przyjmowanych leków, a decyzję o tym należy podjąć na podstawie monitorowania stanu klinicznego pacjenta i (lub) stężeń w osoczu. Indukcja prawdopodobnie stopniowo zmniejszy się przez 2 do 3 tygodni po przerwaniu leczenia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: Wykazano, że Trileptal wywiera wpływ na dwa składniki doustnych środków antykoncepcyjnych – etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG). Średnie wartości AUC dla EE i LNG ulegają zmniejszeniu odpowiednio o 48-52% i 32-52%. Z tego względu, stosowanie produktu leczniczego Trileptal jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać skuteczność tych środków (patrz punkt 4.4). Należy stosować inne skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Zahamowanie aktywności enzymów

Okskarbazepina i MHD hamują CYP 2C19. Dlatego w przypadku podawania dużych dawek produktu leczniczego Trileptal jednocześnie z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP 2C19 (np. fenytoina) mogą wystąpić interakcje. Stężenia fenytoiny w osoczu zwiększyły się maksymalnie o 40%, gdy Trileptal podawano w dawkach większych niż 1200 mg/dobę (patrz tabela poniżej przedstawiająca podsumowanie wyników uzyskanych dla innych leków przeciwdrgawkowych). W takim przypadku, może zajść potrzeba zmniejszenia dawki stosowanej jednocześnie fenytoiny (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwpadaczkowe

W badaniach klinicznych oceniano możliwość występowania interakcji między produktem leczniczym Trileptal

i innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Wpływ tych interakcji na średnie wartości AUC i C_{min} przedstawiono w poniższej tabeli.

Zestawienie interakcji leków przeciwpadaczkowych (LP) z produktem leczniczym Trileptal

LP	Wpływ produktu Trileptal na stężenie LP	Wpływ LP na stężenie MHD
Karbamazepina	zmniejszenie o 0-22% (zwiększenie stężenia epoksydowej pochodnej karbamazepiny o 30%)	zmniejszenie o 40%
Klobazam	nie oceniane	brak wpływu
Felbamat	nie oceniane	brak wpływu
Lamotrygina	niewielkie zmniejszenie*	brak wpływu
Fenobarbital	zwiększenie o 14-15%	zmniejszenie o 30-31%
Fenytoina	zwiększenie o 0-40%	zmniejszenie o 29-35%
Kwas walproinowy	brak wpływu	zmniejszenie o 0-18%

*: Wstępne wyniki wskazują, że okskarbazepina może powodować zmniejszenie stężenia lamotryginy, co może być istotne u dzieci, jednakże opisywany efekt okskarbazepiny wydaje się mieć mniejsze znaczenie niż w przypadku leków będących induktorami enzymów (karbamazepina, fenobarbital i fenytoina).

Jeśli podawano jeden z trzech leków przeciwpadaczkowych silnie indukujących enzymy cytochromu P450 (tj. karbamazepina, fenytoina oraz fenobarbital) osoczowe stężenie MHD u dorosłych zmniejszyło się (29-40%), a klirens MHD u dzieci w wieku 4 do 12 lat, zwiększył się średnio o 35%, w porównaniu do monoterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Trileptal jednocześnie z lamotryginą wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (nudności, senność, zawroty głowy i ból głowy). Kiedy jednocześnie z produktem leczniczym Trileptal podaje się jeden lub kilka leków przeciwpadaczkowych, należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawkowania i (lub) monitorowanie stężenia leku w osoczu, szczególnie u dzieci poddanych terapii skojarzonej z lamotryginą. Nie obserwowano autoindukcji w przypadku produktu leczniczego Trileptal.

Interakcje z innymi lekami

Cymetydyna, erytromycyna, wiloksazyna, warfaryna i dekstropropoksyfen nie miały wpływu na farmakokinetykę MHD.

Interakcja między okskarbazepiną a inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest teoretycznie możliwa ze względu na podobieństwo budowy chemicznej okskarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

W badaniach klinicznych, do których włączono pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie interakcji.

Skojarzenie litu i okskarbazepiny może nasilać toksyczne działanie na układ nerwowy.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych:

Wykazano, że u potomstwa pacjentek cierpiących na padaczkę, występowanie wad rozwojowych jest od dwóch do trzech razy częstsze niż w populacji ogólnej (wskaźnik 3%). W populacji osób leczonych odnotowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych w przypadku stosowania terapii wieloma lekami, jednak nie wyjaśniono, w jakim stopniu wpływa na to leczenie i (lub) choroba.

Ponadto, nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki jak i dla płodu.

Ryzyko związane z okskarbazepiną:

Dane dotyczące ekspozycji na okskarbazepinę podczas ciąży są wciąż niewystarczające, aby ocenić działanie teratogenne okskarbazepiny. W badaniach na zwierzętach obserwowano zwiększenie śmiertelności zarodków, opóźnienia wzrostu oraz wady rozwojowe po podaniu dawek w zakresie dawek toksycznych dla samic (patrz punkt 5.3).

Należy wziąć pod uwagę następujące informacje:

- Jeśli pacjentka leczona produktem leczniczym Trileptal zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę należy ponownie dokładnie rozważyć konieczność leczenia okskarbazepiną. Należy stosować minimalne skuteczne dawki leku oraz monoterapię, jeśli tylko to możliwe, szczególnie w pierwszym tryestrze ciąży.
- Pacjentki te należy objąć programem poradnictwa w kwestii zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych oraz zapewnić im możliwość wykonania badań prenatalnych.
- W czasie ciąży nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej okskarbazepiną, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki jak i dla płodu.

Monitorowanie i profilaktyka:

Leki przeciwpadaczkowe mogą sprzyjać powstaniu niedoboru kwasu foliowego, co może prowadzić do wystąpienia nieprawidłowości rozwoju płodu. Zarówno przed zajściem w ciążę, jak i w trakcie ciąży, zaleca się podawanie uzupełniających dawek kwasu foliowego. Ze względu na to, że skuteczność suplementacji kwasu foliowego nie została udowodniona, należy proponować kobietom wykonanie diagnostycznych badań prenatalnych, nawet w przypadku pacjentek przyjmujących uzupełniające dawki kwasu foliowego.

Dane uzyskane od ograniczonej ilości kobiet wskazują, że stężenie aktywnego metabolitu okskarbazepiny w osoczu, 10-monohydrosypochodnej (MHD), może zmniejszać się stopniowo przez cały okres trwania ciąży. Zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej u kobiet otrzymujących leczenie produktem leczniczym Trileptal w czasie ciąży, aby upewnić się, że napady padaczkowe w czasie ciąży są właściwie kontrolowane. Należy również rozważyć kontrolowanie zmian stężeń MHD w osoczu. Można również wziąć pod uwagę kontrolowanie stężeń MHD w osoczu po porodzie, szczególnie w przypadku, kiedy dawka leku była zwiększana w czasie ciąży.

Ryzyko dla noworodka:

Donoszono o występowaniu krwawienia u noworodków, wywołanego stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Aby temu zapobiec należy podawać witaminę K₁ kobiecie ciężarnej przez kilka ostatnich tygodni ciąży oraz noworodkowi.

Laktacja

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) przenikają do mleka matki. Ustalono, że stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi dla obu substancji 0,5. Działanie produktu leczniczego Trileptal na niemowlę karmione mlekiem matki przyjmującej lek nie jest znane. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Stosowanie produktu leczniczego Trileptal wiązało się z występowaniem takich działań niepożądanych jak zawroty głowy lub senność (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów, że psychofizyczna zdolność obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub prowadzenia pojazdów może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty i uczucie zmęczenia, które występują u ponad 10% pacjentów.

Analiza działań niepożądanych, sklasyfikowanych według układów narządów wewnętrznych, została opracowana na podstawie badań klinicznych, w których działania niepożądane określono jako związane z działaniem produktu leczniczego Trileptal. Ponadto wzięto pod uwagę klinicznie istotne doniesienia dotyczące działań niepożądanych uzyskane w programach badawczych oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu leku na rynek.

Skala częstości: - bardzo często $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$; bardzo rzadko $< 1/10\,000$; nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.*

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbyst często Bardzo rzadko Nieznana częstość	Leukopenia Trombocytopenia Hamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego Bardzo rzadko Nieznana częstość	Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość wielonarządowa) przejawiająca się wysypką, gorączką. Może to dotyczyć innych narządów czy układów, takich jak krew czy układ limfatyczny (np. eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony), wątroba (np. nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby), mięśnie i stawy (np. obrzęk stawów, ból mięśni, ból stawów), układ nerwowy (np. encefalopatia wątrobowa), nerki (np. białkomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek), płuca (np. duszność, obrzęk płuc, astma, skurcz oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc), obrzęk naczynioruchowy. Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Bardzo rzadko Nieznana częstość	Hiponatremia Hiponatremia związana z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak napady padaczkowe, splątanie, zaburzenia świadomości, encefalopatia (patrz także: zaburzenia układu nerwowego), zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie), wymioty, nudności ¹ . Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia psychiczne Często	Stany splątania, depresja, apatia, pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często	Senność, bóle głowy, nieukładowe zawroty głowy Ataksja, drżenie, oczopląs, zaburzenia uwagi, amnezja
Zaburzenia oka Bardzo często Często	Podwójne widzenie Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika Często	Układowe zawroty głowy

Zaburzenia serca Bardzo rzadko	Niemiarowość, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyniowe Nieznana częstość	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Często Bardzo rzadko	Nudności, wymioty Biegunka, zaparcie, bóle brzucha Zapalenie trzustki i (lub) zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Niezbędnie często Bardzo rzadko	Wysypka, łysienie, trądzik Pokrzywka Obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórki (zespół Lyella), rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często Często	Zmęczenie Osłabienie
Badania diagnostyczne Niezbędnie często Nieznana częstość	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej we krwi Zmniejszenie stężenia T4 (o niejasnym znaczeniu klinicznym)

* - zgodnie z klasyfikacją częstości CIOMS III

¹ Podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal, w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do klinicznie istotnej hiponatremii (stężenie sodu < 125 mmol/l). Zasadniczo, występowała ona podczas pierwszych 3 miesięcy terapii, jednak znane są przypadki pacjentów, u których stężenie sodu uległo po raz pierwszy obniżeniu poniżej wartości 125 mmol/l po ponad 1 roku od rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania produktu leczniczego Trileptal. Maksymalną przyjętą dawką było około 24 000 mg. U wszystkich pacjentów z powodzeniem stosowano leczenie objawowe. Objawy przedawkowania to senność, zawroty głowy, nudności, wymioty, hiperkineza, niedobór sodu we krwi, ataksja oraz oczopląs. W przypadkach przedawkowania produktu leczniczego Trileptal nie ma specyficznego antidotum. W miarę potrzeby należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy rozważyć usunięcie leku przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03A F02.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakologiczne produktu leczniczego Trileptal (okskarbazepiny) wywierane jest głównie przez metabolit (MHD) (patrz punkt 5.2). Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest głównie na blokadzie wrażliwych na napięcie kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Ponadto, wzmożone przewodnictwo potasu oraz modulacja aktywowanych przez wysokie napięcie kanałów wapniowych może także przyczyniać się do przeciwdrgawkowego działania leku. Nie odnotowano żadnych istotnych interakcji z neuroprzekaźnikami w mózgu lub fragmentami modulatorowymi receptorów.

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) mają silne i skuteczne działanie przeciwdrgawkowe u zwierząt. Związki te zapobiegały uogólnionym napadom toniczno-klonicznym i, w mniejszym stopniu, napadom klonicznym u gryzoni, oraz eliminowały lub zmniejszały częstotliwość chronicznych napadów częściowych u makaków z implantami z glinu. Nie obserwowano osłabienia działania przeciwdrgawkowego w leczeniu napadów padaczkowych toniczno-klonicznych w przypadku codziennego podawania okskarbazepiny lub MHD myszom i szczurom odpowiednio przez 5 dni lub 4 tygodnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Trileptal, okskarbazepina jest całkowicie wchłaniana i podlega intensywnej przemianie do farmakologicznie aktywnego metabolitu (MHD).

Po jednorazowym podaniu dawki 600 mg produktu leczniczego Trileptal na czczo zdrowym ochotnikom płci męskiej, średnia wartość C_{max} wynosiła 24,9 $\mu\text{mol/l}$ dla MHD, z medianą t_{max} równą 6 godzin. U mężczyzn wykazano, że zaledwie 2% całkowitej radioaktywności osocza stanowiła okskarbazepina w postaci niezmienionej, około 70% MHD, a pozostałość - drugorzędne wtórne metabolity, które ulegały szybkiej eliminacji.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania okskarbazepiny, dlatego produkt leczniczy Trileptal można zażywać zarówno w trakcie, jak i między posiłkami.

Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji MHD wynosi 49 litrów.

Okolo 40% MHD wiąże się z białkami surowicy krwi, głównie albuminami. W zakresach terapeutycznych wiązanie to jest niezależne od stężenia w surowicy. Okskarbazepina i MHD nie wiążą się z grupą kwasową alfa-1-glikoproteiny.

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) przenikają przez barierę łożyska. W jednym przypadku stwierdzono, że stężenia leku u matki i noworodka były podobne.

Biotransformacja

Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez enzymy cytozolowe wątroby do związku MHD, który jest głównie odpowiedzialny za działanie farmakologiczne produktu leczniczego Trileptal. MHD ulega dalszym przemianom przez sprzęganie z kwasem glukuronowym. Niewielkie ilości (4% dawki) ulegają utlenianiu do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu (pochodna 10,11-dihydroksy, DHD).

Eliminacja

Okskarbazepina jest wydalana z organizmu głównie w postaci metabolitów, przeważnie przez nerki. Ponad 95% dawki wydalana się z moczem, w tym mniej niż 1% jako niezmieniona okskarbazepina.

Z kałem wydalana się mniej niż 4% podanej dawki. Około 80% dawki wydalane jest z moczem albo w postaci glukuronidów MHD (49%) lub jako niezmieniony MHD (27%), podczas gdy nieaktywny związek DHD to około 3%, a 13% dawki to okskarbazepina w postaci sprzężonej.

Okskarbazepina jest szybko eliminowana z osocza; jej okres półtrwania wynosi pomiędzy 1,3 a 2,3 h, podczas gdy okres półtrwania MHD w osoczu wynosi średnio $9,3 \pm 1,8$ h.

Proporcjonalność dawki

U pacjentów otrzymujących Trileptal dwa razy na dobę MHD osiąga stężenie stacjonarne w osoczu w ciągu 2–3 dni. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, farmakokinetyka MHD kształtuje się liniowo, wykazując proporcjonalność w zakresie dawek w przedziale od 300 do 2400 mg/dobę.

Dane dotyczące pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Przeprowadzono badania farmakokinetyki i metabolizmu okskarbazepiny oraz MHD u zdrowych ochotników oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu jednorazowej doustnej dawki 900 mg. Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę okskarbazepiny i MHD. Nie badano wpływu produktu leczniczego Trileptal na pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Istnieje korelacja liniowa pomiędzy klirensiem kreatyniny a klirensiem nerkowym MHD. Gdy Trileptal podawany jest w pojedynczej dawce 300 mg, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji MHD ulega wydłużeniu o 60 - 90% (16 h do 19 h) przy dwukrotnym zwiększeniu pola AUC w porównaniu do analogicznych wartości odnotowanych u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek (10 godzin).

Dzieci

Farmakokinetyka produktu leczniczego Trileptal była oceniana w badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących produkt leczniczy Trileptal w dawce od 10 do 60 mg/kg mc. na dobę. Klirens MHD obliczany w oparciu o masę ciała zmniejsza się w miarę upływu lat i zwiększania się masy ciała, zbliżając się do wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych. Średni klirens obliczany w oparciu o masę ciała u dzieci w wieku od 4 do 12 lat jest średnio o 40% większy niż analogiczne wartości u pacjentów dorosłych. Na tej podstawie uważa się, że pole pod krzywą (AUC) dla MHD u tych dzieci stanowi około 2/3 analogicznych wartości u pacjentów dorosłych leczonych podobną dawką w przeliczeniu na kg masy ciała. Wraz ze zwiększaniem się masy ciała pacjenta, u dzieci w wieku 13 lat i starszych klirens MHD w przeliczeniu na kg masy ciała powinien osiągnąć wartości obserwowane u pacjentów dorosłych.

Pacjentki w ciąży

Dane uzyskane od ograniczonej ilości kobiet wskazują, że stężenie monohydroksypochodnej (MHD) w osoczu może się stopniowo zmniejszać przez cały okres ciąży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu jednorazowym (300 mg) oraz wielokrotnym (600 mg/dobę) produktu leczniczego Trileptal ochotnikom w podeszłym wieku (60–82 lata) maksymalne stężenia w osoczu oraz wartości AUC dla MHD były o 30%–60% większe niż wartości uzyskane u młodszych ochotników (18–32 lata). Porównanie klirensu kreatyniny u ochotników młodszych i w podeszłym wieku wskazuje, że różnice między grupami wynikały ze związanego z wiekiem zmniejszenia wartości klirensu kreatyniny. Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania, ponieważ dawki terapeutyczne są dostosowywane do każdego pacjenta.

Płeć

Nie obserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, w badaniach nad bezpieczeństwem stosowania oraz genotoksycznością okskarbazepiny i jej farmakologicznie aktywnego metabolitu (monohydroksypochodnej, MHD) nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Działanie nefrotoksyczne obserwowane w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, nie zostało stwierdzone w badaniach na psach i myszach. Wobec braku doniesień o występowaniu podobnych zmian u ludzi, kliniczne znaczenie wyników badań na szczurach pozostaje nieznanne.

Badania nad pobudzeniem układu odpornościowego myszy wykazały, iż MHD (a także w mniejszym stopniu okskarbazepina) mogą wywoływać opóźnioną reakcję nadwrażliwości.

Badania na zwierzętach wykazały zwiększenie śmiertelności zarodków oraz opóźnienie rozwoju przed- i (lub) pourodzeniowego po podaniu dawek toksycznych dla matki. Obserwowano zwiększenie liczby wad rozwojowych u płodów szczura w jednym z ośmiu badań dotyczących toksycznego działania leku na zarodek, w których badano okskarbazepinę lub farmakologicznie czynny metabolit (MHD). Wyniki te uzyskano stosując dawki toksyczne dla matki (patrz punkt 4.6).

W badaniach właściwości rakotwórczych leku, prowadzonych na szczurach i myszach, obserwowano powstawanie nowotworów wątroby (szczury i myszy), nowotworów jąder i narządów płciowych żeńskich u zwierząt (szczury) narażonych na działanie okskarbazepiny. Pojawienie się nowotworów wątroby było najprawdopodobniej skutkiem indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie to, choć nie może być wykluczone, jest jednak słabe lub nie występuje u pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal. Nowotwory jąder mogły mieć związek ze zwiększonymi stężeniami hormonu luteinizującego. Ponieważ u człowieka nie występuje zwiększenie stężeń ww. hormonu po podaniu produktu leczniczego Trileptal, uważa się, że rozwój tego typu nowotworów u szczurów nie ma znaczenia klinicznego. W jednym badaniu wykonanym na szczurach obserwowano zależne od dawki zwiększenie liczby ziarniniaków w układzie rozrodczym samic (w obrębie szyjki macicy i pochwy) po podaniu MHD. Działania te wystąpiły po uzyskaniu stężeń leku porównywalnych z przewidywanym stężeniem w organizmie człowieka. Mechanizm powstawania tych nowotworów nie został dotychczas wyjaśniony, a zatem znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan
Sacharyna sodowa
Avicel RC 591 (celuloza mikrokrystaliczna i karboksymetyloceluloza sodowa)
Kwas sorbinowy
Makroglu stearynian
Kwas askorbowy
Żółty zapach cytrynowo-śliwkowy 39K020
Glikol propylenowy
Sorbitol ciekły niekrystalizujący
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Po otwarciu zużyć w ciągu 7 tygodni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III zawierająca 250 ml zawiesiny doustnej. Butelka ma nakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko i jest pakowana w pudełko tekturowe razem z 10 ml polipropylenową strzykawką dozującą i adaptatorem.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D – 90429 Nürnberg
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7471

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.12.1997/16.01.2003/12.12.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -09- 15

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15