

TRILEPTAL® (Oxcarbazepine)

Филмирани таблетки 150 mg, 300 mg, 600 mg

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Дата на
последната
редакция:

24. 10. 05 (Variation DK/H/0168/001-003/II/022).

Брой страници:

15

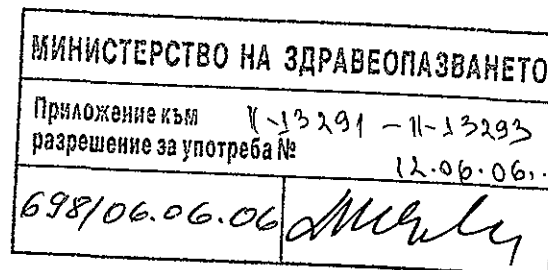


1. Наименование на лекарствения продукт

Trileptal® 150 mg филмирани таблетки

Trileptal® 300 mg филмирани таблетки

Trileptal® 600 mg филмирани таблетки



2. Качествен и количествен състав

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

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

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

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

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

4. Клинични характеристики

4.1. Терапевтични показания

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

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Trileptal може да се приема с или без храна.

Следните препоръките за дозиране са приложими за всички пациенти при липса на нарушение на бъбречната функция (вж. раздел 5.2 "Фармакокинетични свойства"). Не



е необходимо мониториране на плазмените нива с цел оптимизиране на лечението с Trileptal.

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

Възрастни пациенти

Монотерапия

Лечението с Trileptal трябва да се започне с доза от 600 mg/ден (8-10 mg/kg/ден), разделена на два приема. При клинични показания, за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да се увеличава през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението с максимум 600 mg/ден. Терапевтичните ефекти се наблюдават при дози между 600 mg/ден и 2400 mg/ден.

Контролираните проучвания на монотерапията с Trileptal при пациенти, които понастоящем не се лекуват с антиепилептични лекарствени продукти показват, че ефективната доза е 1200 mg/ден. Въпреки това е доказано, че дозата от 2400 mg/ден е ефективна при повечето рефрактерни пациенти, които преминават от лечение с други антиепилептични лекарства на монотерапия с Trileptal.

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

Адювантна терапия

Лечението с Trileptal трябва да се започне с доза от 600 mg/ден (8-10 mg/kg/ден), разделена на два приема. При клинични показания за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да се увеличава през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението с максимум 600 mg/ден. Терапевтичните отговори се наблюдават при дози между 600 mg/ден и 2400 mg/ден.

При едно контролирано проучване на адювантната терапия дневните дози от 600 mg/ден до 2400 mg/ден се оказват ефективни, въпреки че повечето пациенти не са в състояние да понесат дозата от 2400 mg/ден без редуция на съпътстващите антиепилептични лекарства, главно поради нежелани реакции от страна на ЦНС. Дневните дози над 2400 mg/ден не са проучвани системно при клинични изпитвания.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция (вж. "Пациенти с бъбречни увреждания") се препоръчва промяна на дозата. Относно пациентите в риск от хипонатриемия, вж. точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба".

Деца

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



приблизително едноседмични интервали след започване на лечението до максимална доза от 46 mg/kg/ден. (вж. точка 5.2 "Фармакокинетични свойства").

Trileptal се препоръчва за употреба при деца над 6 годишна възраст. Безопасността и ефикасността му са оценени при клинични проучвания, включващи приблизително 230 деца на възраст под 6 години (до 1 месец). Trileptal не се препоръчва при деца под 6 годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността му не са доказани в достатъчна степен.

Всички по-горни препоръки за дозиране (при възрастни, хора в напреднала възраст и деца) се основават на дозите, изследвани при клиничните проучвания за всички възрастови групи. Въпреки това в случаите, когато това е уместно, могат да се обсъждат по-ниски начални дози.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не се налага промяна на дозите при пациенти с леки и умерени тежки чернодробни нарушения. Действието на Trileptal не е проучвано при пациенти с тежки чернодробни увреждания, поради което е необходимо особено внимание при дозиране на Trileptal при тази група пациенти (вж. точка 5.2 "Фармакокинетични свойства").

Пациенти с бъбречни увреждания

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min), лечението с Trileptal трябва да се започне с половината от обичайната начална доза (300 mg/ден), която да се увеличава през поне едноседмични интервали до достигане на желатия клиничен отговор (вж. точка 5.2 "Фармакокинетични свойства").

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

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, които са показали реакции на свръхчувствителност към carbamazepine, трябва да бъдат информирани, че приблизително 25-30% от тези пациенти могат да проявят реакции на свръхчувствителност (напр. тежки реакции от страна на кожата) при употреба на Trileptal (вж. точка 4.8 "Нежелани ефекти").

Реакции на свръхчувствителност могат да се наблюдават и при пациенти без свръхчувствителност към carbamazepine. При поява на признаци и симптоми, напомнящи реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8 "Нежелани реакции"), приемането на Trileptal трябва незабавно да бъде преустановено.

Сериозни дерматологични реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и erythema multiforme, се съобщават много рядко при употреба на Trileptal. При пациентите с тежки кожни реакции може да се наложи хоспитализация, тъй като тези състояния могат да са животозастрашаващи и в много редки случаи - фатални. Такива случаи, свързани с употреба на Trileptal, се наблюдават както при деца, така и при възрастни. Средното време до появата на реакцията е 19 дни. Съобщават се няколко изолирани случая на рецидив на тежка кожна реакция при повторна употреба на Trileptal. Състоянието на пациентите, които развият кожна реакция при употреба на Trileptal трябва бързо да



бъде преценено и незабавно да се преустанови лечението с Trileptal, освен ако обривът очевидно не е свързан с приложение на лекарството. В случай на преустановяване на лечението трябва да се обсъди заменянето на Trileptal с лечение с друго антиепилептично средство, за да се избегнат пристъпите след спиране на лечението. Лечението с Trileptal не трябва да се започва отново при пациенти, които са го прекратили поради реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.3 "Противопоказания").

При до 2,7% от пациентите, лекувани с Trileptal, се наблюдават серумни нива на натрия под 125 mmol/l, които обикновено са асимптоматични и не налагат промяна в терапията. Опитът от клиничните проучвания показва, че серумните нива на натрия се нормализират при намаляване на дозата на Trileptal, при прекратяване на приема или при консервативно лечение на пациента (напр. ограничаване приема на течности). При пациенти с предхождащи бъбречни увреждания, свързани с понижени количества на натрия или при пациенти, лекувани с натрий-понижаващи лекарства (напр. диуретици, desmopressin), както и НСПВС (напр. indomethacin), преди започване на терапията трябва да се определят серумните нива на натрия. След това серумните нива на натрия трябва да се определят приблизително след две седмици и по-нататък на едномесечни интервали през първите 3 месеца от терапията или според клиничните нужди. Тези рискови фактори се отнасят особено за пациентите в напреднала възраст. При пациенти на лечение с Trileptal, при които се започва терапия с натрий-понижаващи лекарства, трябва да се следва същия подход за периодично проверяване на нивата на натрия. Най-общо, ако в хода на лечението с Trileptal се появят симптоми на възможна хипонатриемия (вж. точка 4.8 "Нежелани реакции"), може да се обсъди определяне на серумния натрий. При други пациенти може да се наложи рутинно изследване на серумния натрий.

Трябва редовно да се следи теглото на всички пациенти със сърдечна недостатъчност и вторична сърдечна недостатъчност за евентуална поява на задръжка на течности. В случай на задръжка на течности или влошаване на състоянието на сърцето трябва да се провери серумния натрий. Ако се наблюдава хипонатриемия е важно да се ограничи приема на вода. Тъй като в много редки случаи oxcarbazepine може да доведе до влошаване на състоянието на сърцето, пациентите с предхождащи проводни нарушения (напр. атрио-вентрикуларен блок, аритмия) трябва да се проследяват внимателно.

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 вземе под внимание спиране на терапията с Trileptal.

Жените в детородна възраст трябва да бъдат предупредени, че едновременното приложение на Trileptal с хормонални контрацептивни средства може да направи този вид контрацепция неефективна (вж. точка 4.5 "Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие"). При употреба на Trileptal се препоръчват допълнителни нехормонални форми на контрацепция.

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

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



4.5. Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Ензимна индукция

Оxcarbazepine и неговият фармакологично активен метаболит (монохидрокси производното, МХП) са слаби *in vitro* и *in vivo* индуктори на цитохром Р450 ензимите СYP3A4 и СYP3A5, които са отговорни за метаболизма на много голям брой лекарства, като имunosупресори (напр. ciclosporin, tacrolimus), перорални контрацептиви (вж. по-долу) и някои други антиепилептични лекарствени продукти (напр. carbamazepine), което води до по-ниски плазмени концентрации на тези лекарства (вж. таблицата по-долу, обобщаваща резултатите с други антиепилептични лекарствени средства).

In vitro oxcarbazepine и МХП са слаби индуктори на УДФ-глюкуронил трансферазите (ефектите върху отделните ензими от това семейство не са известни). Следователно *in vivo* oxcarbazepine и МХП могат да имат слаб индукторен ефект върху метаболизма на лекарствата, които се елиминират основно чрез конюгиране от УДФ-глюкуронил трансферазите. При започване на лечението с Trileptal или промяна на дозата може да се необходими 2 до 3 седмици за достигане на нивото на индукция

При преустановяване на терапията с Trileptal може да се наложи намаляване на дозата на съпътстващите лекарства и това трябва да се прецени чрез клинично проследяване и/или мониториране на плазмените нива. Индукцията изглежда постепенно намалява за 2 до 3 седмици след спиране на лечението.

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

Инхибиране на ензимите

Оxcarbazepine и МХП инхибират СYP2C19. Поради това е възможно да възникнат лекарствени взаимодействия при едновременното прилагане на Trileptal с други лекарства, които се метаболизират главно чрез СYP2C19 (напр. phenytoin). Плазмените нива на phenytoin се повишават с до 40%, когато Trileptal се дава в дози над 1200 mg/ден (вж. таблицата по-долу, обобщаваща резултатите с други антиконвулсанти). В този случай може да се наложи понижаване на дозата на прилагания phenytoin.

Антиепилептични лекарства

Възможните взаимодействия между Trileptal и други антиепилептични лекарства са оценени в условия на клинични проучвания. Ефектът на тези взаимодействия върху средните AUCs и C_{min} е обобщен в следващата таблица.

Обобщение на взаимодействията на антиепилептичните лекарства с Trileptal

Антиепилептично лекарство	Влияние на Trileptal върху антиепилептичното лекарство	Влияние на антиепилептичното лекарство върху МХП
Комбинирано приложение	Концентрация	Концентрация



Carbamazepine	0-22% понижение (30% повишение на carbamazepine-epoxide)	40% понижение
Clobazam	Не е проучено	Не оказва влияние
Felbamate	Не е проучено	Не оказва влияние
Lamotrigine	Леко повишение*	Не оказва влияние
Phenobarbitone	14-15% повишение	30-31% понижение
Phenytoin	0-40% повишение	29-35% понижение
Валпроева киселина	Не оказва влияние	0-18% понижение

* Предварителните резултати показват, че oxcarbazepine може да доведе до пониски концентрации на lamotrigine, което може да е от значение при деца, но възможността за взаимодействие на oxcarbazepine изглежда е по-ниска от наблюдаваната при съпътстващо лечение с ензимни индуктори (carbamazepine, phenobarbitone и phenytoin)

Доказано е, че мощните индуктори на цитохром Р450 изоензимите (напр. carbamazepine, phenytoin и phenobarbitone) показват понижаване на плазмените нива на МХП (29-40%) при възрастни, а при деца на възраст от 4 до 12 години клирънсът на МХП се повишава с приблизително 35%, ако се прилага едно от трите антиепилептични лекарства, които са ензимни индуктори, в сравнение с прилагането им като монотерапия. Комбинираната терапия с Trileptal и lamotrigine е свързана с повишен риск за нежелани реакции (гадене, сомнолентност, замаяване и главоболие). Ако съвместно с Trileptal се прилагат един или няколко антиепилептични лекарствени продукта за всеки конкретен случай може да се обмисли внимателно понижение на дозата и/или мониториране на плазмените нива, особено при деца, които се лекуват и с lamotrigine.

При употреба на Trileptal не се наблюдава автоиндукция.

Взаимодействие с други лекарства

Cimetidine, erythromycin, viloxazine, warfarin и dextropropoxyphene не оказват влияние върху фармакокинетиката на МХП.

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

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

Комбинацията от литий и oxcarbazepine може да причини повишена невротоксичност.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарства като цяло:

Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия честотата на малформации е два до три пъти по-висока от честотата от приблизително 3% при общата популация. В лекуваната популация е отбелязано нарастване честотата на малформациите при



жените, подложени на политерапия. Не е изяснена обаче степента, до която за това допринася лечението и/или заболяването.

Освен това ефективната антиепилептична терапия не трябва да се прекъсва, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

Риск, свързан с oxcarbazepine:

Клиничните данни за експозиция по време на бременността все още са недостатъчни, за да се оцени тератогенния потенциал на oxcarbazepine. При проучвания върху животни са наблюдавани повишена ембрионална смъртност, забавяне на растежа и малформации при токсични за майката дозови нива (вж. точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност").

Като се има пред вид това:

- Ако жена, получаваща Trileptal, забременее или планира бременност употребата на този продукт трябва внимателно да се преоцени. Трябва да се дават минимални ефективни дози и винаги, когато е възможно трябва да се предпочита монотерапията поне през първите три месеца от бременността.
- Пациентите трябва да се консултират по отношение възможността за повишен риск от малформации и да имат възможност за пренатален скрининг.
- По време на бременност ефективното антиепилептично лечение с oxcarbazepine не трябва да се прекъсва, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.

Мониториране и превенция:

Антиепилептичните лекарства могат да доведат до дефицит на фолиева киселина, което е възможна допълнителна причина за аномалии на плода. Добавянето на фолиева киселина се препоръчва преди и по време на бременност. Тъй като ефективността на това лечение не е доказана, то специализирана пренатална диагностика може да се предложи дори за жените с добавка на фолиева киселина.

При новородени:

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

Кърмене

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Най-често съобщаваните нежелани реакции са сомнолентност, главоболие, замаяност, диплопия, гадене, повръщане и умора, и се наблюдават при повече от 10% от пациентите.

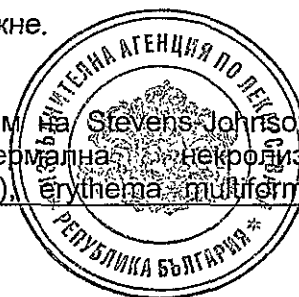
Профилът на нежеланите реакции по системи се основава на нежеланите реакции от клиничните проучвания, оценени във връзка с Trileptal. Освен това под внимание са взети и клинично значими съобщения за случаи на нежелани реакции от проучвания при пациенти с известна самоличност и следрегистрационни проучвания

Оценка на честотата*: - много често: $\geq 1/10$; често: $\geq 1/100 - < 1/10$; нечесто: $\geq 1/1000 - < 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$; много редки: $< 1/10\ 000$

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	
Нечести	левкопения.
Много редки	тромбоцитопения.
Нарушения на имунната система	
Много редки	свръхчувствителност (характеризираща се с отклонения от нормалните показатели за чернодробна функция, обрив, повишена температура, лимфаденопатия, еозинофилия, артралгия).
Нарушения на метаболизма и храненето	



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



	(вж. раздел 4.4 “Специални предупреждения и специални предупреждения при употреба”).
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
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.

† Много рядко при употреба на Trileptal може да се развие клинично значима хипонатриемия (натрий <125 mmol/l). Тя обикновено настъпва през първите 3 месеца от лечението с Trileptal, въпреки че има пациенти, които за първи път достигат серумен натрий <125 mmol/l повече от 1 година след започване на лечението (вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

4.9. Предозиране

Съобщават се отделни случаи на предозиране. Максималната приета доза е приблизително 24 000 mg. Всички пациенти се възстановяват след симптоматично лечение. Симптомите на предозиране включват сомнолентност, замаяност, гадене, повръщане, хиперкинезия, хипонатриемия, атаксия и нистагъм. Няма специфичен антидот. Трябва да бъде назначено съответното симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се има пред вид отстраняване на лекарството чрез стомашна промивка и/или инактивиране чрез приемане на активен въглен.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства

АТС код: N03A F 02

Фармакодинамични ефекти

Фармакологичната активност на oxcarbazepine се проявява основно чрез неговия метаболит (МХП) (вж. точка 5.2 “Фармакокинетични свойства” – Биотрансформация). Приема се, че механизмът на действие на oxcarbazepine и МХП се основава главно на блокиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхполяризираните мембрани на нервните клетки, инхибиране на повторното невронално активиране и отслабване на предаването на синаптичните импулси. Освен това повишената пропускливост за K^+ йони и модулация на високоволтажните активирани Ca^{2+} канали могат също да допринесат за антиконвулсивните ефекти на лекарството. Не са открити значими взаимодействия с мозъчен невромедиатор или с рецепторни модулатори.



Оxcarbазерин 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 оxcarbазерин или МХП.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

При изследване на масовото равновесие при мъже, само 2% от общата радиоактивност в плазмата се дължи на непроменения оxcarbазерин, 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 оxcarbазерин, следователно Trileptal може да бъде приеман с 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. Оxcarbазерин и МХП не се свързват с алфа-1-кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Оxcarbазерин бързо се редуцира от цитозолните ензими в черния дроб до МХП, което има основно значение за фармакологичния ефект на Trileptal. МХП се метаболизира чрез свързване с глюкуроновата киселина. Малки количества (4% от дозата) се окисляват до фармакологично неактивен метаболит (10,11-дихидрокси-производно, ДХП).

Елиминиране

Оxcarbазерин 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 оxcarbазерин 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 оxcarbазерин – 13% от дозата.

Оxcarbазерин бързо се елиминира от кръвната плазма със стойности на привидния полуживот между 1,3 и 2,3 часа. Обратно, привидният полуживот на МХП в плазмата е средно $9,3 \pm 1,8$ часа.



Пропорционалност на дозите

При пациенти, приемали Trileptal два пъти дневно, равновесните концентрации на МХП в плазмата се достигат в рамките на 2 – 3 дни. В равновесно състояние фармакокинетиката на МХП е линейна в дозовия обхват между 300 и 2400 mg/ден и показва пропорционалност на дозите.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробни увреждания

Фармакокинетичните свойства и метаболизмът на oxcarbazepine 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 oxcarbazepine и МХП. Trileptal не е изследван при пациенти с остри чернодробни увреждания.

Пациенти с бъбречни увреждания

Съществува линейна зависимост между креатининовия клирънс и бъбречния клирънс на МХП. При прилагане на единична доза от 300 mg Trileptal на пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 30 ml/мин), времето на полуживот на МХП се удължава с 60-90% (16 до 19 часа), с двукратно повишение на AUC в сравнение с възрастни с нормална бъбречна функция (10 часа).

Деца

Фармакокинетиката на Trileptal е изследвана при клинични проучвания с деца, приемащи Trileptal в дози 10-60 mg/kg/ден. Преизчисленият според възрастта клирънс на МХП се понижава с нарастване на възрастта и теглото, приближавайки се до този за възрастни. Средният преизчислен според възрастта 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.

Пациенти в напреднала възраст

След приложение на единична (300 mg) или многократни дози (600 mg/ден) Trileptal при доброволци в напреднала възраст (60 – 82 години), максималните плазмени концентрации и стойностите на AUC за МХП са с 30% до 60% по-високи, отколкото при по-млади доброволци (18 – 32 години). Сравнения на креатининовия клирънс при млади доброволци и доброволци в напреднала възраст показват, че разликата се дължи на 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 между деца, възрастни или пациенти в напреднала възраст.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на данните от проучванията за токсичност на многократните дози, безопасност и генетична токсичност на oxcarbazepine и фармакологично активния му метаболит монохидроксилното му производно (МХП).



Наблюдават се доказателства за нефротоксичност при проучвания на токсичността на многократните дози при плъхове, но не и при проучвания при мишки и кучета. Тъй като липсват съобщения за такива промени при пациенти, клиничната значимост на тези данни при плъхове остава неустановена.

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

Проучванията върху животни разкриват ефекти като повишение честотата на ембрионална смъртност, както и забавяне в пре- и постнаталния растеж при дози, токсични за майката. При едно от осемте проучвания на ембрионална токсичност, които са проведени или с oxcarbazepine или с неговия фармакологично активен метаболит (МХП), в токсични и за майката дози (вж. точка 4.6 "Бременност и кърмене") се наблюдава повишение на аномалиите на плода при плъхове.

При проучванията за канцерогенност при третираните животни е предизвикана поява на тумори на черния дроб (плъхове и мишки), тестисите и на гранулозните клетки на женския генитален тракт (плъхове). Появата на чернодробни тумори най-вероятно е следствие от индуцирането на чернодробните микрозомални ензими, което въпреки, че не може да бъде изключено, е слабо изразено или липсва при пациенти, лекувани с Trileptal. Тестикуларните тумори вероятно са били предизвикани от повишение в концентрациите на лутеинизиращия хормон. Поради липсата на подобен ефект при хората, се приема, че тези тумори нямат клинично значение. При проучването на канцерогенността на МХП при плъхове, се наблюдава дозозависимо повишение на честотата на гранулозно-клетъчни тумори на женския генитален тракт (шийка и влагалище). Тези ефекти възникват при степен на експозиция, сравнима с очакваната клинична експозиция. Механизмът на развитие на тези тумори не е изяснен. Поради тази причина не е известна клиничната значимост на тези тумори.

6. Фармацевтични особености

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

silica, colloidal anhydrous
cellulose, microcrystalline
hypromellose
crospovidone
magnesium stearate.

Покритие на таблетката:

hypromellose
talc
titanium dioxide (E171).

Отнася се само за покритието на таблетките от 150 mg:

macrogol 4 000
iron oxide, yellow (E172);
iron oxide red (E172);
iron oxide black (E172).

Отнася се само за покритието на таблетките от 300 mg:

macrogol 8 000;
iron oxide, yellow (E172).

Отнася се само за покритието на таблетките от 600 mg:



macrogol 4000
iron oxide red (E172)
iron oxide black (E172).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за 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 150 mg: блистерни опаковки от 30, 50, 100, 200 и/или 500 таблети.

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

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

Не всички видове опаковки могат да са пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при употреба и изхвърляне (ако се налагат)

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

8. Номер на разрешението за употреба

Trileptal FCT 150 mg x 50: 20010441

Trileptal FCT 300 mg x 50: 20010387

Trileptal FCT 600 mg x 50: 20010386

9. Дата на първото разрешение за употреба

25.10.1994 г.

10. Дата на последната редакция на текста: Юли 2005

