

**TRILEPTAL® / ТРИЛЕПТАЛ**  
**oral suspension 60 mg/ml**  
**(oxcarbazepine)**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Автор: Д-р Е. Джак, Д-р М. Арнолд, Самюел Рогурд

Статус на документа: Окончателен

Дата на последната редакция: 14.12.2004 г.



**1. Наименование на лекарствения продукт**

Trileptal® oral suspension 60mg/ml.

**2. Количествен и качествен състав**

1 ml oral suspension съдържа 60 mg oxcarbazepine.

За помощните вещества, вж. раздел 6.1.

**3. Фармацевтична форма**

Oral suspension / суспензия за перорална употреба.

Бяла до леко червеникаво-кафява суспензия.

**4. Клинични характеристики**

**4.1. Терапевтични показания**

Trileptal е показан за лечение на парциални пристъпи (включващи подвидовете - прости, комплексни и парциални пристъпи, водещи до вторично генерализирани пристъпи) и генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и деца.

Trileptal е лекарство на първи избор както при монотерапия, така и като адювантна терапия.

Trileptal може да замести други антиепилептични лекарства в случаите, когато провежданата терапия не осигурява задоволителен контрол на пристъпите (вж. раздел 5.1 "Фармакодинамични свойства" – Клинични проучвания)

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

**Дозировка**

Trileptal е подходящ както като монотерапия, така и в комбинация с други антиепилептични лекарствени средства. При монотерапия като и при адювантна терапия, лечението с Trileptal започва с клинично ефективна доза, разделена на два приема (виж раздел 5.1 "Фармакодинамични свойства" – Клинични проучвания). Дозата може да бъде увеличена в зависимост от клиничния отговор на пациента. Когато Trileptal замества други антиепилептични лекарства (АЕЛ), дозата на заменяното АЕЛ в началото на терапията трябва да се намалява постепенно. При употреба като адювантна терапия може да се наложи дозата на едновременно използваното АЕЛ да се намалява и/или дозата на Trileptal да се увеличава по

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 10914/31.05/05	
671/29.03.05	<i>[Signature]</i>



бавно (вж. раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие).

Trileptal може да се приема с или без храна.

Trileptal oral suspension трябва да бъде предписван в милилитри (вж. таблицата по-долу, която показва дозата в милиграми превърната в милилитри).

Таблица 1

Доза в милиграми (mg)	Доза в милилитри (ml)
10 mg	0.2 ml
20 mg	0.3 ml
<b>30 mg</b>	<b>0.5 ml</b>
40 mg	0.7 ml
50 mg	0.8 ml
<b>60 mg</b>	<b>1.0 ml</b>
70 mg	1.2 ml
80 mg	1.3 ml
<b>90 mg</b>	<b>1.5 ml</b>
100 mg	1.7 ml
200 mg	3.3 ml
<b>300 mg</b>	<b>5.0 ml</b>
400 mg	6.7 ml
500 mg	8.3 ml
<b>600 mg</b>	<b>10.0 ml</b>
700 mg	11.7 ml
800 mg	13.3 ml
<b>900 mg</b>	<b>15.0 ml</b>
1000 mg	16.7 ml



### **Начин на приложение**

Преди употреба на Trileptal oral suspension, бутилката трябва да се разклати добре и необходимата доза да се приготви непосредствено след разклащането. Предписаната доза (количество) суспензия, трябва да се изтели от бутилката посредством спринцовката, включена в опаковката на лекарствения продукт. Количеството трябва да се закръгли с точност до 0.5 ml. Trileptal oral suspension може да се приема директно от спринцовката или непосредствено преди употреба да се смеси в чаша с малко вода. След употреба, бутилката трябва да се затвори, а външността на спринцовката да се избърше с суха, чиста кърпа.

Trileptal oral suspension и Trileptal film-coated tabl. са взаимнозаменяеми при еднакви дози.

Следните препоръките за дозиране са приложими за всички пациенти, с изключение на тези с нарушена бъбречна функция (вж. раздел 5.2 "Фармакокинетични свойства"). За оптимизиране на лечението с Trileptal не е необходимо мониториране на плазмените нива.

### **Възрастни пациенти и пациенти в напреднала възраст**

#### ***Монотерапия***

Лечението с Trileptal трябва да започне с доза от 600 mg/ден (8-10 mg/kg/ден), разделена на два приема. Добър терапевтичен ефект се наблюдава при дози между 600 mg/ден и 2400 mg/ден. При клинични индикации, за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да бъде увеличавана през приблизително едноседмичен интервал с максимум 600 mg/дневно. В болнични условия е било постигнато увеличение на дозите до 2400 mg/ден в рамките на 48 часа.

#### ***Адювантна терапия***

Лечението с Trileptal трябва да започне с доза от 600 mg/ден (8-10 mg/kg/ден), разделена на два приема. Добър терапевтичен ефект се наблюдава при дози между 600 mg/ден и 2400 mg/ден. При клинични индикации, за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да бъде увеличавана максимално с 600 mg/ден, през приблизително едноседмичен интервал.

Дневни дози над 2400 mg/ден не са системно проучвани при клинични изпитвания.

Има само ограничен опит с дози до 4200 mg/дневно.



## Деца

При моно- и като адювантна терапия, лечението с Trileptal трябва да започне с доза от 8-10 mg/kg/ден, разделена на два приема. При адювантна терапия средната поддържаща доза от приблизително 30 mg/kg/ден дава добър терапевтичен ефект. При клинични индикации, за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да бъде увеличавана максимално от 10 mg/kg/ден до 46 mg/kg/ден, през приблизително едноседмични интервали (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

Trileptal не е проучван в контролирани клинични изпитвания при деца под 2-годишна възраст.

## Пациенти с чернодробни увреждания

Не се налага регулиране на дозите при пациенти с леки и средни чернодробни нарушения. Действието на Trileptal не е проучено при пациенти с тежки чернодробни заболявания, поради тази причина е необходимо особено внимание при дозиране на Trileptal при тази група пациенти (вж. част 5.2 "Фармакокинетични свойства").

## Пациенти с бъбречни увреждания

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

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от ексципиентите.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите с изразени реакции на свръхчувствителност към carbamazepine трябва да бъдат информирани, че при приблизително 25-30% от тези пациенти може да се появят реакции на свръхчувствителност при употреба на Trileptal (вж. раздел 4.8 "Нежелани ефекти").

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



Сериозни дерматологични реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лайъл) и мултиформен еритем, са били докладвани във връзка с употребата на Trileptal. При пациентите със сериозни дерматологични реакции, може да се наложи хоспитализация, тъй като тези състояния може да са животозастрашаващи или, в много редки случаи, фатални. Случаи, свързани с Trileptal, се наблюдават както при възрастни, така и при деца. Средното време до настъпване на реакцията е 19 дни. Докладвани са няколко изолирани случая на рецидив на сериозната кожна реакция при повторна употреба на Трилептал. В случай, че пациентът развие кожна реакция, да се разгледа възможността за преустановяване на терапията с Трилептал и предписване на друго антиепилептично лечение.

При до 2,7% от пациентите, лекувани с Trileptal, обикновено асимптоматично и без необходимост от регулиране на терапията, се наблюдава концентрация на  $\text{Na}^+$  соли в кръвния серум под 125 mmol/l. Опитът от клиничните изпитания показва, че концентрацията на  $\text{Na}^+$  соли в кръвния серум се нормализира при намаляване на дозата Trileptal, при прекратяване на приема или при консервативно лечение на пациента (например ограничаване приема на течности). При пациенти с анамнеза за бъбречни увреждания, свързани с понижени количества на натрия или при пациенти, лекувани с натрий-понижаващи лекарства (напр. диуретици, лекарства, предизвикващи неадекватна продукция на антидиуретичен хормон), трябва да се проследяват серумните нива на натрия преди и по време на терапията (Вж. 4.8. Нежелани реакции). Също така, серумните нива на натрия трябва да се измерят приблизително след две седмици и след това на едномесечни интервали за периода на първите 3 месеца от терапията или според клиничните нужди. Тези рискови фактори са приложими в особена степен при пациентите в напреднала възраст. При пациенти, лекувани с Trileptal, при които се иницира терапия с натрий-понижаващи лекарства, трябва да се следва същия подход за периодично проверяване на нивата на натрий. Най-общо, ако в хода на лечението с Trileptal възникнат симптоми на хипонатриемия (вж. раздел 4.8 "Нежелани реакции"), трябва да се разгледа възможността за измерване 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 или вторична сърдечна недостатъчност за евентуална поява на задръжка на течности. В случай на задръжане на течности или влошаване на сърдечното състояние трябва да се провери серумния натрий. Ако се открие хипонатриемия е важно да се ограничи приема на вода. Въпреки, че няма данни от клинични проучвания, които да сочат, че окскарбазепин е свързан с нарушение на



сърдечната проводимост, теоретично пациентите с анамнеза за нарушения в проводимостта би следвало да се наблюдават внимателно.

Докладвани са много редки случаи на хепатит, които в повечето случаи са имали благоприятен изход. В случай на съмнения за хепатит, да се вземе под внимание спиране на терапията с Trileptal.

На жените в репродуктивна възраст трябва да се обърне внимание, че едновременната употреба на Trileptal с хормонални контрацептивни средства може да намали ефекта на тези контрацептиви (вж. раздел 4.5 "Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие"). Като допълнение, при употреба на Trileptal се препоръчват нехормонални форми на контрацепция.

Нужна е особена предпазливост по отношение употребата на алкохол по време на лечението с Trileptal, поради възможно кумулиране на седативния ефект.

Приемът на Trileptal, както на всички антиепилептични лекарства, трябва да бъде спиран постепенно, с цел да се сведе до минимум възможността от повишаване на честотата на пристъпите.

Trileptal oral suspension съдържа етанол, по-малко от 100 mg/доза. Съдържа и парабени, които могат да предизвикат алергична реакция (от забавен тип). Съдържа и сорбитол, което означава, че не би следвало да се употребява от пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

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

##### **Инхибиране на ензимите**

Изследвано е действието на окскарбазепин върху човешките чернодробни ензими, с цел да се определи капацитетът му за инхибиране на основните цитохром Р450 изоензими, отговорни за метаболизма на други лекарства. Резултатите показват, че окскарбазепин и неговият фармакологично активен метаболит (монохидрокси производно, МХП) инхибират CYP2C19. Поради тази причина е възможно да възникнат лекарствени взаимодействия при едновременно прилагане на Trileptal с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP2C19 (напр. фенобарбитал, фенитоин; вж. по-долу). При някои пациенти, лекувани с Trileptal може да се наложи понижение на дозата на лекарствата, метаболизирани чрез CYP2C19. в човешките чернодробни микросоми окскарбазепин и монохидрокси-производното му имат малък или никакъв капацитет като инхибитори на следните ензими: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 и CYP4A11.



### Ензимна индукция

Окскарбазепин и монохидрокси-производното му индуцират *in vitro* и *in vivo* изпоензимите CYP3A4 и CYP3A5, отговорни за метаболизма на калциевите антагонисти, производни на дихидропиридин, пероралните контрацептиви и антиепилептичните лекарства (напр. карбамазепин), което води до по-ниски плазмени концентрации на тези лекарства (вж. по-долу).

*In vitro*, монохидрокси-производното (МХП) е слаб индуктор на УДФ-глюкуронил трансферазата и поради тази причина *in vivo* не се очаква ефект върху лекарствата, които се елиминират основно чрез конюгиране с УДФ-глюкуронил трансферазата (напр. валпроена киселина, ламотригин). Въпреки слабия потенциал за ензимна индукция на окскарбазепин и МХП може да се наложи увеличаване на дозата на едновременно прилаганите лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 или се свързват с УДФ-глюкуронил трансферазата. При преустановяване на терапията с трилептал може да се наложи намаляване на дозата на едновременно приеманите лекарства.

Проучвания на ензимната индукция, проведени с човешки хепатоцити потвърждават слабия потенциал на окскарбазепин и МХП като индуктори на 2В и 3С изоензимите от P450 суперфамилията. Потенциалът на окскарбазепин и МХП като индуктори на други CYP изоензими не е известен.

### Антиепилептични лекарства

Възможностите за взаимодействие между Trileptal и други антиепилептични лекарства (АЕЛ) са оценени в хода на клинични проучвания. Ефектът от тези взаимодействия в областта под концентрационните криви (AUCs) и  $C_{\text{мин}}$  е обобщен в следващата таблица.

#### Обобщение на взаимодействието 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% намаление (30% увеличение на carbamazepine epoxide)	40% намаление
Clobazam	не е проучено	няма влияние
Felbamate	не е проучено	няма влияние





Phenobarbital	14-15% увеличение	30-31% намаление
Phenytoin	0-40% увеличение	29-35% намаление
Валпроена киселина	няма влияние	0-18% намаление

*In vivo*, при прием на Trileptal в дози, надвишаващи 1200 mg/ден, концентрацията на phenytoin в кръвната плазма се увеличава с до 40%. Следователно, при използване на Trileptal в дози по-големи от 1200 mg/ден при допълнително лечение, може да възникне необходимост от намаляване дозата на phenytoin. Обаче, увеличението на концентрацията на phenobarbital при приемане заедно с Trileptal е малко (15%).

Силни индуктори на цитохром Р450 изоензимите (напр. carbamazepine, phenytoin и phenobarbital) показват понижаване на концентрацията на МХП (29-40%) в кръвната плазма.

При употреба на Trileptal не се наблюдава автоиндукция.

#### **Хормонални контрацептиви**

Trileptal е показал влияние върху двата компонента на пероралните контрацептиви – ethinylestradiol (ЕЕ) и levonorgestrel (LNG). Средните стойности AUC на ЕЕ и LNG се намаляват с 48-52%. Проучвания с други перорални или имплантирани контрацептиви не са провеждани. Следователно, едновременният прием на Trileptal с хормонални контрацептивни лекарства може да намали ефекта на действието им (вж. Част 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

#### **Калциеви антагонисти**

След повторно, комбинирано прилагане на Trileptal, стойностите AUC на felodipine намаляват с 28%. Все пак, плазмените концентрации остават в препоръчаните терапевтични граници.

От друга страна, verapamil предизвиква намаление с 20% на концентрациите на МНД в кръвната плазма. Счита се, че този факт няма клинично значение.

#### **Други лекарствени взаимодействия**

Cimetidine, erythromycin и dextropropoxyphene не оказват влияние върху фармакокинетиката на МХП, докато viloxazine предизвиква малки промени в концентрациите на МХП в кръвната плазма (с около 10% по-високи след повторно комбинирано приложение). Резултатите от проучванията с warfarin не са показали взаимодействие както при еднократни, така и при повторни дози Trileptal.



#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

Данните от ограничен брой случаи на бременност сочат, че окскарбазепин може да индуцира сериозни вродени малформации (напр. cleft palate), когато се употребява по време на бременност. Ако по време на терапия с Trileptal пациентката забременее или ако по време на бременността възникне необходимост от лечение с Trileptal е необходимо да се преценят внимателно евентуалните ползи и потенциалния риск от малформации за плода. Това е особено важно през първите 3 месеца на бременността. Трябва да се прилага минималната ефективна доза. При жените в детородна възраст, Trileptal трябва да се прилага като монотерапия, когато е възможно. Пациентките трябва да бъдат посъветвани относно повишения риск от малформации и да им се предостави възможност за преднатален скрининг.

При проучвания върху животни са установени увеличаване на случаите на ембрионална смърт и известно забавяне на пренаталното и/или постнаталното развитие, но само при високи, токсични за плода дози (вж. раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Антиепилептичните лекарства може да допринесат за поява на недостиг на фолиева киселина, което е възможно да доведе до вродени аномалии. Препоръчва се допълнително приемане на фолиева киселина преди и по време на бременност.

Докладвани са нарушения, свързани с кървене у новороденото, причинени от антиепилептични агенти. Като предпазна мярка майката трябва да се приема витамин К<sub>1</sub> през последните няколко седмици на бременността, а също така и новороденото след раздането.

Oxcarbazepine и неговият активен метаболит (MHD) преминават през плацентата. В един от случаите, концентрациите на MHD в кръвната плазма на новороденото и майката са били сходни.

##### Кърмене

Oxcarbazepine и неговият активен метаболит (MHD) преминават в майчиното мляко. Установеното съотношение на концентрациите на двете вещества мляко - кръвна плазма е 0,5. Не са проучени последиците от действието на Trileptal върху детето. Ето защо, не се препоръчва приемане на Trileptal 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 и сънливост (вж. раздел 4.8 Нежелани ефекти). Пациентите трябва да бъдат предупредени, че физическите и умствени способности, необходими при шофиране или работа с машини може да бъдат нарушени.

#### 4.8. Нежелани ефекти

Най-често докладваните нежелани реакции са сънливост, главоболие, замаяност, двойно виждане, гадене, повръщане и умора, и възникват при повече от 10% от пациентите.

В хода на клиничните проучвания, нежеланите реакции са леки до умерени, с преходен характер, и са характерни предимно при започване на лечението.

Анализът на профила на неблагоприятните ефекти върху човешкия организъм се основава на оценката на нежеланите реакции в хода на клиничните проучвания на Trileptal. Взети са под внимание също така и клинично значими сведения за неблагоприятните резултати, както от експериментални програми с пациенти, така и от данни, получени след пускане на лекарството за продажба.

Оценка на честотата\*: - много често:  $\geq 1/10$ ; често:  $\geq 1/100 - \leq 1/10$ ; необичайно:  $\geq 1/1000 - \leq 1/100$ ; рядко:  $\geq 1/10\ 000 - \leq 1/1000$ ; много рядко:  $\leq 1/10\ 000$

<b>Нарушения на кръвоносната и лимфната система</b>	
Необичайни	Левкопения
Много редки	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Много редки	Свръхчувствителност (характеризираща се с отклонения от нормалните стойности на тестовете за чернодробна функция, обрив, треска, лимфаденопатия, еозинофилия, артралгия)



<p><b>Метаболитни нарушения и нарушения в храненето</b></p> <p>Чести</p> <p>Много редки</p>	<p>Хипонатриемия</p> <p>Хипонатриемия, свързана с признаци и симптоми на гърчове, обърканост, потискане на съзнателната дейност, енцефалопатия (вж. също нарушения на централна нервна система за други нежелани ефекти), нарушения на зрението (напр. замъглено виждане), повръщане, гадене.</p>
<p><b>Психиатрични нарушения</b></p> <p>Чести</p>	<p>Състояние на обърканост, депресия, апатия, нервна възбуда (напр. нервност), раздразнителност</p>
<p><b>Нарушения на нервната система</b></p> <p>Много чести</p> <p>Чести</p>	<p>Сънливост, главоболие, замаяност</p> <p>Атаксия, тремор, нистагъм, нарушено внимание, амнезия.</p>
<p><b>Нарушения на очите</b></p> <p>Много чести</p> <p>Чести</p>	<p>Диплопия</p> <p>Замъглено виждане, зрителни нарушения</p>
<p><b>Нарушения на ухото и лабиринта</b></p> <p>Чести</p>	<p>Световъртеж</p>
<p><b>Сърдечносъдови нарушения</b></p> <p>Много редки</p>	<p>Аритмия (атриовентрикуларен блок)</p>
<p><b>Стомашно-чревни нарушения</b></p> <p>Много чести</p> <p>Чести</p> <p>Много редки</p>	<p>Гадене, повръщане.</p> <p>Диария, констипация, коремна болка</p> <p>Панкреатит и/или повишение на</p>



	липазата и/или амилазата.
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> Много редки	Хепатит
<b>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</b> Чести Необичайни Много редки	Обрив, алопеция, акне. Уртикария. Ангиоедем, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лайъл), мултиформен еритем
<b>Нарушения на мускулно-скелетната, съединителната тъкан и костите</b> Много редки	Системен лупус еритематозус
<b>Общи нарушения и състояния в мястото на прилагане</b> Много чести Чести	Умора Астения
<b>Проучвания</b> Необичайни	Повишение на чернодробните ензими, повишение на алкалната фосфатаза.

Много рядко, клинично значима хипонатриемия (натрий < 125 mmol/L) може да се развие по време на употреба на Trileptal, въпреки че са наблюдавани случаи, при които пациентите развиват за първи път понижаване на серумния натрий под < 125 mmol/L за първи път, една година след инициране на терапията (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### 4.9. Предозиране

Има данни за изолирани случаи на предозиране. Максималната взета доза е била приблизително 24000 mg. Всички пациенти се възстановяват при симптоматично лечение. Симптомите на предозиране се характеризират със сънливост, замаяност, гадене, повръщане, хиперкинезия, хипонатриемия, атаксия и нистагъм.



специфичен антидот. Симптоматичното и поддържащо лечение трябва да се назначават по съответно определен начин. Да се вземе предвид отстраняване на лекарството чрез промиване на стомаха и/или чрез приемане на активен въглен.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

#### Фармакотерапевтична група

Антиепилептичен агент / АТС код: N03A F02

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакологичната активност на Trileptal (oxcarbazepine) се проявява основно чрез метаболита (МНД) на oxcarbazepine (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства – биотрансформация). Смята се, че механизмът на действие на oxcarbazepine и МНД се основава на блокиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудените мембрани на нервните клетки, потискане на многократния невронен потенциал и отслабване на предаването на синапсните импулси. Също така, повишената пропускливост за  $K^+$  йони и модулация на високоволтажните  $Ca^{2+}$  канали, може също да допринесе за антиконвулсивния ефект на лекарството. Не са открити значими взаимодействия с мозъчен невромедиатор или с модулатор на рецепторните области.

Oxcarbazepine и неговият активен метаболит (МНД) са потентни и ефикасни антиепилептични лекарства при животните. Те предпазват гризачите от генерализирани тонично-клонични и, в по-малка степен, клонични пристъпи, и премахват или намаляват честотата на хронично повтарящите се парциални пристъпи при маймуните Rhesus с алуминиеви имплантанти. Липса на толерантност (т.е. отслабване на антиконвулсивната активност) срещу тонично-клоничните пристъпи се наблюдава при мишки и плъхове, третирани ежедневно в продължение на 5 дни или 4 седмици, съответно с oxcarbazepine или МНД.

#### Клинични проучвания

Проведени са общо 10 двойно-слепи, добре контролирани проучвания - 2 като адюватна терапия и 8 при монотерапия, сред пациенти с парциални пристъпи, обхващащи включително подвидовете - прости, комплексни и парциални, които водят до вторично генерализирани пристъпи. Също така, всички сравнителни проучвания са включвали пациенти с генерализирани тонично-клонични пристъпи. Две монотерапевтични, заместителни проучвания с контролирани дози, при които



пациентите са получили различни съпътстващи антиепилептични лекарства, включващи carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, phenytoin и valproate, доказват ефикасността на лекарствения продукт при заместването на гореспоменатите антиепилептични лекарства с Trileptal. Проведени са две проучвания при деца - като допълнително лечение в сравнение с плацебо и като монотерапевтично лечение в сравнение с phenytoin. Ефикасността е демонстрирана с дози, вариращи от 600 mg/ден до 2400 mg/ден за всички основни параметри за ефикасност, които включват средна или процентна промяна на честотата на пристъпите спрямо изходния момент при проучванията на комбинирана терапия, и време до постигане на предварително дефинирани крайни критерии или процент пациенти, достигнали крайните критерии в проучванията на монотерапия.

Trileptal е показва ефикасност, сходна с тази на други антиепилептични лекарства на първи избор (т.е. валпроена киселина, phenytoin и carbamazepine), със статистически значимо по-добър профил на поносимост в сравнение с phenytoin, където се налага прекратяване поради нежелани реакции, и статистически значимо по-висока степен на запазване на лечението (т.е. процентът пациенти, които продължават лечението). Подобен процент пациенти с парциални и генерализирани тонично-клонични пристъпи, лекувани с Trileptal, нямат пристъпи през 12-месечния терапевтичен период на тези проучвания.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорален прием на Trileptal, oxcarbazepine напълно се абсорбира и претърпява пълен метаболизъм до неговия фармакологично активен метаболит (10-монохидрокси-производно, MHD).

След приложение на единична доза Trileptal от 600 mg преди ядене при здрави мъже доброволци, средната стойност  $C_{\text{макс}}$  на MHD е била 24.9 micromol/L, със съответно средно  $t_{\text{макс}}$  от 6 часа.

При съобразено с масата изследване на мъж, само 2% от общата радиоактивност в кръвната плазма се дължи на непроменения oxcarbazepine, приблизително 70% се дължи на MHD, а останалата се отнася към несъществени вторични метаболити, които бързо се отстраняват.

Храната не оказва влияние върху скоростта и степента на абсорбция на oxcarbazepine, следователно Trileptal може да бъде приеман с или без храна.

### Разпределение



Привидният обем на разпределение на MHD е 49 литра.

Приблизително 40% от MHD е свързан със серумни протеини, предимно албумин. Свързването с белтъците е независимо от серумната концентрация в границите на терапевтичните дози. Oxcarbazepine и MHD не се свързват с алфа-1-кисел гликопротеин.

### **Биотрансформация**

Oxcarbazepine с участието на ензими в цитозола в черния дроб се превръща бързо в MHD, който има основно значение за фармакологичния ефект на Trileptal. MHD се метаболизира чрез свързване с глюкуроновата киселина. Малки количества (4% от дозата) се окисляват до фармакологично неактивен метаболит (10,11-дихидрокси-производно, DHD).

### **Елиминиране**

Oxcarbazepine се елиминира под формата на метаболити, които се отделят основно от бъбреците. Повече от 95% се отделя с урината, с по-малко от 1% непроменен oxcarbazepine. Във фецеса се отделя по-малко от 4% от назначената доза. Приблизително 80% от дозата се екскретира с урината или под формата на глюкурониди на MHD (49%), или като непроменен MHD (27%), докато неактивният DHD е около 3%, а конюгатите на oxcarbazepine – 13% от дозата.

Oxcarbazepine бързо се очиства от кръвната плазма с привиден полуживот между 1,3 и 2,3 часа. Обратно, определеният полуживот на MHD в кръвната плазма е средно  $9,3 \pm 1,8$  часа.

### **Пропорционалност на дозите**

При пациенти, приемали Trileptal два пъти дневно, steady-state концентрациите на MHD в кръвната плазма се достигат след 2 – 3 дни. В стабилно състояние фармакокинетичните свойства на MHD са линейни и в областта между 300 и 2400 mg/ден, показват пропорционалност на дозите.

### **Специални популации пациенти**

#### **Пациенти с чернодробни увреждания**

Фармакокинетичните свойства и метаболизмът на oxcarbazepine и MHD са били оценени при проучвания на здрави доброволци и такива с чернодробни нарушения с единична перорална доза от 900 mg. Леките до умерени чернодробни





увреждания не повлияват фармакокинетичните свойства на oxcarbazepine и MHD. Trileptal не е изследван при пациенти с остри чернодробни нарушения.

### **Пациенти с бъбречни увреждания**

Съществува линейна зависимост между креатининовия клирънс и бъбречния клирънс на MHD. При прилагане на единична доза от 300 mg Trileptal на пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 30 ml/мин), времето на полуелиминиране на MHD се удължава до 19 часа, с двукратно увеличение на AUC.

### **Деца**

При назначаване на единична доза от 5 или 15 mg/kg Trileptal, AUC стойностите на MHD са били с 30% по-ниски при деца от 2 до 5 години, отколкото при по-големи деца между 6 и 12 години. Като цяло, при деца с нормална бъбречна функция бъбречния клирънс на MHD, съответстващ на телесното тегло е по-висок, отколкото при възрастни. При деца се наблюдава понижено време на полуелиминиране на MHD с 10 до 50% (5 до 9 часа) в сравнение с възрастни (10 часа).

### **Пациенти в напреднала възраст**

След приложение на единична (300 mg) или многократни дози (600 mg/ден) на Trileptal при доброволци в напреднала възраст (60 – 82 години), максималните концентрации в кръвната плазма и AUC стойностите на MHD са били с 30% до 60% по-високи, отколкото при по-младите доброволци (18 – 32 години). Сравнения на креатининовия клирънс при млади доброволци и доброволци в напреднала възраст показват, че разликата се дължи на възрастово зависимото понижено време на креатининовия клирънс. Няма специални препоръки за дозиране, тъй като терапевтичните дози се регулират според индивидуалните особености.

### **Пол**

Не се наблюдават свързани с пола фармакокинетични различия при деца, възрастни или пациенти в напреднала възраст.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Според предклиничната информация, базирана на проучвания върху токсичност на многократни дози, безопасност на фармакология, мутагенност и канцерогенност на oxcarbazepine и фармакологично активния метаболит (MHD), не съществува риск за пациента при употреба на лекарството.



Наблюдават се данни за нефротоксичност при проучвания на токсичността с многократни дози при плъхове, но не и при проучвания на мишки и кучета. Тъй като няма данни за подобни промени при пациенти, клиничната значимост на тези данни при плъхове остава неустановена.

Изследвания с имуностимулиране при мишки доказват, че MHD (и в по-малка степен oxcarbazepine) може да индуцира забавяне на реакциите на свръхчувствителност.

Проучвания върху животни свидетелстват за ефекти като повишение в появата на ембрионална смъртност, както и забавяне в пред- и постнаталния растеж в дози, токсични за майката. Наблюдава се повишение в аномалиите на плода при плъхове в едно от осемте проучвания на ембрионална токсичност, проведени с окскарбазепин или неговия фармакологично активен метаболит (MHD), в дози токсични и за майката (вж. раздел 4.6 Бременност и кърмене).

При проучванията за канцерогенност, върху третираните животни е предизвикана поява на тумори – чернодробен (плъхове и мишки), тестикуларен и тумор на грануларните клетки на женския генитален тракт (плъхове). Появата на чернодробни тумори се свързва с индукционен ефект върху чернодробните микрозомални ензими, който въпреки, че не може да бъде изключен, е слабо изразен или липсва при пациенти, лекувани с Trileptal. Тестикуларните тумори се предизвикват от повишение в концентрациите на лутеинизиращия хормон. Поради липсата на подобен ефект при хората, се приема, че тези тумори нямат клинична значимост при хора. В хода на проведеното проучване на канцерогенността на MHD при плъхове, се наблюдава дозо-зависимо повишение в появата на гранулозни тумори на женския генитален тракт. Тези ефекти възникват при 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**

*propyl parahydroxybenzoate (E216), saccharin sodium, sorbic acid, macrogol stearate 400, methyl parahydroxybenzoate (E218), yellow-plum-lemon flavour, ascorbic acid (E 300), dispersible cellulose, propylene glycol; sorbitol 70% (non-crystallising), purified water, ethanol (as a component of the flavour).*

### **6.2. Несъвместимости**



Не са известни.

**6.3. Срок на годност**

3 години

**6.4. Специални мерки при съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от кафяво (кехлибарено) стъкло, съдържаща 250 ml суспензия за перорална употреба. Бутилката е снабдена с капачка, която предотвратява отварянето от деца и е опакована в картонена кутия заедно със 10 ml полипропиленова спринцовка и специален ("press-in") адаптер.

Опаковка: 1 бутилка.

**6.6. Инструкции за употреба**

Няма специални инструкции.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

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

**8. Производители**

Novartis Healthcare A/S,  
Lyngbyvej 172, DK -2100 Copenhagen, Denmark

Novartis Pharma S.A.,  
Site Industriel de Huningue, 26 rue de la Chapelle,  
BP 349 F – 68333, Huningue Cedex, France

**9. Номер на разрешението за употреба**

Trileptal oral suspension 60 mg/ml: 20020486

**10. Дата на първото разрешение за употреба / подновяване на разрешението за употреба**



Novartis  
КХП

14.12.2004 г.

Trileptal  
Стр. 20 от 20

14.06.2002 г.

**11. Дата на последната редакция на текста**

14.12.2004 г.

