

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

2020586

Разрешение №

B61ММ1Р-59982

19-08-2022

Документ №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трилептал 60 mg/ml перорална супензия
Trileptal 60 mg/ml oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от пероралната супензия Трилептал съдържа 60 mg окскарбазепин (*oxcarbazepine*).

Помошни вещества с известно действие

Всеки ml съдържа също 175 mg сорбитол (E420), 25 mg пропиленгликол (E1520), 0,30 mg пропилпрахидроксибензоат (E216), 1,20 mg метилпрахидроксибензоат (E218) и 0,8 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална супензия.

Бледо бяла до леко червеникаво кафява перорална супензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка**

Трилептал е подходящ за употреба като монотерапия или в комбинация с други антиепилептични лекарствени средства. Катоmono- или допълнителна терапия лечението с Трилептал се започва с клинично ефективна доза, разделена на два приема. Дозата може да бъде увеличена в зависимост от клиничния отговор на пациента.

Когато Трилептал заменя други антиепилептични лекарствени продукти, дозата на съпътстващия антиепилептичен лекарствен продукт трябва да се понижава постепенно при започване на лечение с Трилептал. При употреба като допълнителна терапия, тъй като се повишава общото обременяване на пациента с антиепилептични лекарства, може да се наложи да се редуцира дозата на съпътстващия антиепилептичен лекарствен продукт и/или дозата на Трилептал да се повишава по-бавно (вж. точка 4.5).

Трилептал перорална супензия и Трилептал филмирани таблетки са биоеквивалентни и могат да бъдат взаимозаменяими при еднакви дози.

Предписването на Трилептал перорална супензия трябва да се извърши в милилитри (вж. таблицата по-долу, която показва дозите от милиграм превърнати в милилитър).

Предписваната доза в милилитри е закръглена до най-близката до 0,5 ml.



Дозите дадени в таблицата по-долу се отнасят за пациенти над 6 години. Тези дози трябва да се приемат два пъти дневно.

Таблица 1 Дозите от милиграм превърнати в милилитър

Доза в милиграми (mg)	Доза в милилитри (ml)
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 - 1 005 mg	16,5 ml
1 006 - 1 035 mg	17,0 ml
1 036 - 1 065 mg	17,5 ml
1 066 - 1 095 mg	18,0 ml
1 096 - 1 125 mg	18,5 ml
1 126 - 1 155 mg	19,0 ml
1 156 - 1 185 mg	19,5 ml
1 186 - 1 215 mg	20,0 ml



Терапевтичен лекарствен мониторинг

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

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

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

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

Възрастни пациенти

Монотерапия и допълнителна терапия

Препоръчителна начална доза

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

Поддържаща доза

При клинични показания, за постигане на желания клинически 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 2 400 mg/ден.

Максимална препоръчителна доза

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

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

Пациенти в старческа възраст (на 65 или повече години)

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

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

Пациенти с чернодробни увреждания

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

Пациенти с бъбречни увреждания

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



Педиатрична популация

Препоръчителна начална доза

Както катоmono-, така и като допълнителна терапия, лечението с Трилентал трябва да се започне с доза от 8-10 mg/kg/ден, разделена на два приема.

Поддържаща доза

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

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

Максимална препоръчителна доза

При клинични показания, за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да се увеличава с максимум 10 mg/kg/ден през приблизително едноседмични интервали след започване на лечението до максимална доза от 46 mg/kg/ден. (вж. точка 5.2).

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

Всички по-горни препоръки за дозиране (при възрастни, хора в старческа възраст и деца) се основават на дозите, изследвани при клиничните изпитвания за всички възрастови групи.

Въпреки това в случаите, когато това е уместно, могат да се обсъждат по-ниски начални дози.

Начин на приложение

Преди употреба на Трилентал перорална суспензия, бутилката трябва да се разклати добре и необходимата доза да се приготви непосредствено след разклатането. Предписаната доза суспензия, трябва да се изтегли от бутилката посредством спринцовката, включена в опаковката на лекарствения продукт. Трилентал перорална суспензия 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 избръше със суха, чиста кърпа.

Трилентал може да се приема със или без храна.

Пероралната суспензия е подходяща за деца и пациенти, които не могат да прегъльват таблетки или в случаите, когато необходимата доза не може да се приложи с използване на таблетки.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

В постмаркетинговия период са получени съобщения за реакции на свръхчувствителност от Тип I (незабавни), включващи обрив, сърбеж, уртикария, ангиоедем и анафилаксия. Случаи на анафилаксия и ангиоедем засягащ ларинкс, фаринкс, устните и клепачите са съобщавани при пациенти след прием на първата или последващите дози Трилентал. В случай че при пациента настъпят тези реакции след лечение с Трилентал, приемът на лекарствения продукт трябва да бъде преустановен и да се започне алтернативно лечение.



Пациентите, които са показвали реакции на свръхчувствителност към карбамазепин, трябва да бъдат информирани, че приблизително 25-30% от тези пациенти могат да проявят реакции на свръхчувствителност при прием на Трилептал (вж. точка 4.8). Реакции на свръхчувствителност, включително реакции на свръхчувствителност с полиорганно засягане, могат да се наблюдават и при пациенти без свръхчувствителност към карбамазепин. Такива реакции могат да засегнат кожата, черния дроб, кръвта и лимфната система, както поотделно, така и едновременно, в контекста на системната реакция (вж. точка 4.8). При появя на признания и симптоми, напомнящи реакции на свръхчувствителност приемането на Трилептал трябва незабавно да бъде преустановено.

Дermatологични реакции

Сериозни дерматологични реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) и erythema multiforme, се съобщават много рядко при употреба на Трилептал. При пациентите с тежки кожни реакции може да се наложи хоспитализация, тъй като тези състояния могат да са животозастрашаващи и в много редки случаи - фатални. Такива случаи, свързани с употреба на Трилептал, се наблюдават както при деца, така и при възрастни. Средното време до появата на реакцията е било 19 дни. Съобщават се няколко изолирани случая на рецидив на тежка кожна реакция при повторна употреба на Трилептал. Състоянието на пациентите, които развият кожна реакция при употреба на Трилептал, трябва бързо да бъде преценено и незабавно да се преустанови лечението с Трилептал. В случай на преустановяване на лечението, трябва да се обсъди заменянето на Трилептал с друг антиепилептичен лекарствен продукт, за да се избегнат пристъпите след спиране на лечението. Лечението с Трилептал не трябва да се започва отново при пациенти, които са го прекратили поради реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

Свързани с HLA-B*1502

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

Честотата на алел HLA-B*1502 варира от 2 до 12% при традиционните китайски популации, около 8% при тайландските популации и над 15% при филипинските и някои малайзийски популации. Алелна честота до около 2% и 6% са докладвани в Корея и Индия съответно.

Честотата на алел HLA-B*1502 е незначителна при индивиди с европейден произход, няколко африкански популации, коренното американско население, извадка от латиноамерикански популации и при японци (<1%).

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

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



риска от SJS/TEN е до голяма степен ограничен до първите няколко месеца от терапията, независимо от HLA-B*1502 статуса.

Свързани с HLA-A*3101

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

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

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

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

Ограничения на генетичния скрининг

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

Информация за медицинските специалисти

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

Риск от влошаване на пристъпите

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



Хипонатриемия

При до 2,7% от пациентите, лекувани с Трилептал, се наблюдават серумни нива на натрий под 125 mmol/l, които обикновено са асимптоматични и не налагат промяна в терапията. Опитът от клиничните изпитвания показва, че серумните нива на натрий се нормализират при намаляване на дозата на Трилептал, при прекратяване на приема или при консервативно лечение на пациента (напр. ограничаване приема на течности).

При пациенти с предхождащи бъбречни увреждания, свързани с понижени количества на натрий (напр. синдроми подобни на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (АДХ) или при пациенти, лекувани с натрий-понижаващи лекарства (напр. диуретици, лекарствени продукти свързани със синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон, дезмопресин), както и НСПВС (напр. индометацин), серумните нива на натрий трябва да се определят преди започване на терапията. След това серумните нива на натрий трябва да се определят приблизително след две седмици и по-нататък на едномесечни интервали през първите 3 месеца от терапията или според клиничните нужди. Тези рискови фактори се отнасят особено за пациентите в старческа възраст.

При пациенти на лечение с Трилептал, при които се започва терапия с натрий-понижаващи лекарства, трябва да се следва същия подход за периодично проверяване на нивата на натрий. Най-общо, ако в хода на лечението с Трилептал се появят симптоми на възможна хипонатриемия (вж. точка 4.8), може да се обсъди определяне на нивата на серумния натрий.

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

Хипотиреоидизъм

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

Чернодробна функция

Съобщават се много редки случаи на хепатит, които в повечето случаи са имали благоприятен изход. В случай на съмнение за чернодробна реакция, трябва да се оцени функцията на черния дроб и да се вземе под внимание спиране на терапията с Трилептал. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с тежко чернодобро увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречна функция

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

Хематологични реакции

По време на постмаркетинговия опит при лечение на пациенти с Трилептал са наблюдавани редки съобщения за агранулоцитоза, апластична анемия и панцитопения (вж. точка 4.8). При появя на доказателство за значително потискане на костния мозък, трябва да се обсъди прекратяване на приема на лекарствения продукт.



Суицидно поведение

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при окскарбазепин. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признания на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признания на суицидна идеация и поведение.

Хормонални контрацептиви

Жените в детеродна възраст трябва да бъдат предупредени, че едновременното приложение на Трилентал с хормонални контрацептивни средства може да направи този вид контрацепция неефективна (вж. точки 4.5 и 4.6). При употреба на Трилентал се препоръчват допълнителни нехормонални форми на контрацепция.

Алкохол

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

Прекратяване на приема

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

Други

Трилентал перорална сусpenзия съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg на доза. Съдържа парабени, които могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип). Съдържа сорбитол и затова не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване. Сорбитолът може да причини стомашно-чревно неразположение и слабо изразено слабително действие. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ензимна индукция

Окскарбазепин и неговият фармакологично активен метаболит (монохидрокси производното, МХП) са слаби *in vitro* и *in vivo* индуктори на цитохром P450 ензимите CYP3A4 и CYP3A5, които са отговорни за метаболизма на много голям брой лекарства, като имуносупресори (напр. циклоспорин, такролимус), перорални контрацептиви (вж. по-долу) и някои други антиепилептични лекарствени продукти (напр. карбамазепин), което води до по-ниски плазмени концентрации на тези лекарствени продукти (вж. таблицата по-долу, обобщаваща резултатите с други антиепилептични лекарствени средства).

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

При преустановяване на терапията с Трилентал 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 Трилентал е доказано, че повлиява двете съставки на пероралните контрацептиви: етинилестрадиол (ЕЕ) и левоноргестрел (LNG). Средните стойности на AUC за ЕЕ и LNG се понижават съответно с 48-52% и 32-52%. Следователно, едновременната употреба на Трилентал с хормонални контрацептивни средства може да направи този вид контрацепция неефективна (вж. точка 4.4). Трябва да се използва друг надежден метод за контрацепция.

Инхибиране на ензимите

Окскарбазепин и МХП инхибират CYP2C19. Поради това е възможно да възникнат лекарствени взаимодействия при едновременното прилагане на Трилентал с други лекарствени продукти, които се метаболизират главно чрез CYP2C19 (напр. фенитоин). Плазмените нива на фенитоин се повишават с до 40%, когато Трилентал се дава в дози над 1 200 mg/ден (вж. таблицата по-долу, обобщаваща резултатите с други антиконвулсанти). В този случай може да се наложи понижаване на дозата на прилагания фенитоин (вж. точка 4.2).

Антиепилептични лекарствени продукти и лекарствени продукти, индуциращи ензимите

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

Обобщение на взаимодействията на антиепилептичните лекарства с Трилентал

Антиепилептичен лекарствен продукт	Влияние на Трилентал върху антиепилептичния лекарствен продукт	Влияние на антиепилептичния лекарствен продукт върху МХП
Комбинирано приложение	Концентрация	Концентрация
Карbamазепин	0-22% понижение (30% повишение на карbamазепин-епоксид)	40% понижение
Клобазам	Не е проучено	Не оказва влияние
Фелбамат	Не е проучено	Не оказва влияние
Фенобарбитон	14-15% повишение	30-31% понижение
Фенитоин	0-40% повышение	29-35% понижение
Валпроева киселина	Не оказва влияние	0-18% понижение
Ламотрижин	Не оказва влияние	Не оказва влияние

Доказано е, че мощните индуктори на цитохром P450 изоензимите и/или глюкуронилтрансферазата (напр. рифампицин, карbamазепин, фенитоин и фенобарбитал) показват понижаване на плазмените/серумните нива на МХП (29-49 %) при възрастни, а при деца на възраст от 4 до 12 години клирънсът на МХП се повишава с приблизително 35%, ако се прилага едно от трите антиепилептични лекарствени продукта, които са ензимни индуктори, в сравнение с прилагането им като монотерапия. Комбинираната терапия с Трилентал и ламотрижин е свързана с повишен риск за нежелани реакции (гадене, сомнолентност, замайване и главоболие). Ако съвместно с Трилентал се прилагат един или няколко антиепилептични лекарствени продукта за всеки конкретен случай може да се обмисли внимателно коригиране на дозата и/или мониториране на плазмените нива, особено при деца, които се лекуват и с ламотрижин.

При употреба на Трилентал не се наблюдава автоиндукция.



Взаимодействие с други лекарствени продукти

Циметидин, еритромицин, вилоксазин, варфарин и декстропропоксилен не оказват влияние върху фармакокинетиката на МХЛ.

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

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

Комбинацията от литий и окскарбазепин може да причини повишена невротоксичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Обобщение на риска

Известно е че потомството на жени с епилепсия е по-предразположено към нарушения в развитието, включително малформации. Данните от ограничен брой бременни показват, че окскарбазепин може да причини сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност.

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

Доказано е, че при потомството на жени с епилепсия честотата на малформации е два до три пъти по-висока от честотата от приближително 3% в общата популация. Най-често срещаните вродени малформации наблюдавани при употребата на окскарбазепин са камерен септален дефект, атриовентрикуларен септален дефект, цепнато небце с цепната устна, синдром на Даун, дисплазия на бедрото (едновременно уни- и билатерално), туберозна склероза и вродени малформации на ухото. Базират се на данни от регистър на бременни в Северна Америка, честотата на големи вродени малформации, определяни като структурни аномалии с хирургично, медицинско и козметично значение, диагностицирани през 12-те седмици след раждането е 2% (95% доверителен интервал, 0,6 до 5,1%) сред майки изложени на монотерапия с окскарбазепин през първия тримесец. При сравнение с бременни жени не приемали каквито и да са антиепилептични лекарства относителният рисък от вродени малформации спрямо бременни жени приемали окскарбазепин е 1,6 (95% доверителен интервал, 0,46 до 5,7). В лекуваната популация е отбелоязано нарастващо честотата на малформациите при жените, подложени на полтерапия. 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 окскарбазепин:

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

Като се има предвид това:

- Ако жена, получаваща Трилептал, забременее или планира бременност употребата на този продукт трябва внимателно да се преоценни. 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 рисък от малформации и да имат възможност за пренатален скрининг.
- По време на бременност ефективното антиепилептично лечение с окскарбазепин не трябва да се прекъсва, тъй като влошаването на заболяването е вредно както за майката, така и за плода.



Мониториране и превенция:

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

Поради физиологичните промени по време на бременността е възможно в хода на бременността да настъпи постепенно понижаване на плазмените нива на активния метаболит на окскарбазепина, 10-монохидрокси производното МХП. Препоръчва се внимателно мониториране на клиничния отговор при жени, лекувани с Трилентал по време на бременността и да се има предвид установяването на промени в плазмените концентрации на МХП, за да може да се осигури поддържането на адекватен контрол на пристъпите през цялата бременност (виж точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 5 Фармакологични свойства). В послеродовия период също може да се обмисли проследяване на плазмените нива на МХП, особено в случаите, когато дозата на медикамента е била повишена по време на бременността.

При новородени

Съобщават се хеморагични нарушения на новороденото, причинени от антиепилептични средства. Като предпазна мярка трябва да се прилага витамин K₁ през последните няколко седмици от бременността, както и на новороденото.

Данни при животни

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

Кърмене

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

Жени и мъже в репродуктивна възраст

Контрацепция

Жените в детеродна възраст трябва да използват високо ефективни методи за контрацепция (за предпочтение нехормонални; например вътрешматочни импланти) по време на лечението с Трилентал. Трилентал може да доведе до неуспех на терапевтичния ефект на пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел (виж точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Фертилитет

Липсват данни за ефекта върху фертилитета при хора.

При пълхове, фертилитета при двата пола не е бил повлиян от окскарбазепин или МХП при перорални дози до 150 и 450 mg/kg/ден, съответно. Въпреки това при най-високите дози



при женски пътхове се наблюдава нарушаване на естралния цикъл и намаляване на броя на жълтите тела, имплантациите и живите ембриони.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трилептал повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани лекарствени реакции като замаяност, сънливост, атаксия, диплопия, замъглено виждане, зрителни нарушения, хипонатриемия и подтиснато съзнание са докладвани при употребата на Трилептал (за пълния списък на нежеланите лекарствени реакции виж точка 4.8), особено в началото на лечението или при промяна на дозировката (по-често при повишаване на дозата). Затова пациентите трябва да бъдат предупредени, че физическите и/или психическите им способности, необходими при работа с машини или шофиране могат да бъдат нарушени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

Нежеланите реакции (Таблица 2) са подредени според MedDRA-база данни на системо-органни класове. Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции са подредени според честотата, като най-честите са на първо място. Класирани по честота, нежеланите реакции са подредени в низходящ ред по тяхната сериозност. Освен това съответната категория честота също е условие за всяка нежелана реакция и е използвана следната възприета класификация (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 2 Нежелани реакции

Нарушения на кръвоносната и лимфна система	
Нечести	левкопения.
Редки	потискане на костния мозък, апластична анемия, агранулоцитоза, панцитопения, неутропения.
Много редки	тромбоцитопения.
Нарушения на имунната система	
Редки	анафилактични реакции.
Много редки	свръхчувствителност [#]
Нарушения на ендокринната система	
Чести	увеличаване на теглото.
Нечести	хипотиреоидизъм.



Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	хипонатриемия [†] .
Редки	синдром, подобен на синдрома на неадекватна секреция на АДХ, с при знаци и симптоми като летаргия, гадене, замаяност, намаляване на серумния (кръвен) осмолалитет, повръщане, главоболие, състояние на обърканост или други неврологични при знаци и симптоми.
Психични нарушения	
Чести	нервна възбуда (напр. нервност), нестабилност на афектите, състояние на обърканост, депресия, апатия.
Нарушения на нервната система	
Много чести	сънливост, главоболие, замаяност.
Чести	атаксия, трепор, нистагъм, нарушения на вниманието, амнезия, нарушения в говора (включително дизартрия); по-често при повищаване на дозата Трилентал.
Нарушения на очите	
Много чести	диплопия.
Чести	замъглено виждане, зрителни нарушения.
Нарушения на ухото и вътрешното ухо	
Чести	световъртеж.
Сърдечни нарушения	
Много редки	атриовентрикуларен блок, аритмия.
Съдови нарушения	
Нечести	хипертония.
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	повръщане, гадене.
Чести	диария, коремна болка, констипация.
Много редки	панкреатит и/или повишение на липазата и/или амилазата
Хепато-билиарни нарушения	
Много редки	хепатит.
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	обрив, алопеция, акне.
Нечести	уртикария.
Редки	лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP).
Много редки	синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), ангиоедем, erythema multiforme (вж. точка 4.4).
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
Редки	Има съобщения за намалена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия с Трилентал. Механизмът, по който окскарбазепин влияе на костния метаболизъм не е идентифициран.
Много редки	системен лупус еритематозус.



Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане	
Много чести	умора.
Чести	астеция.
Изследвания	
Нечести	повишение на чернодробните ензими, повишение на алкалната фосфатаза.
Редки	понижение на T4 (с неясна клинична значимост).
Наранявания, отравяне и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести	падане.

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност (включително свръхчувствителност с полиорганско засягане), характеризираща се с обрив или повищена температура. Могат да бъдат засегнати други органи и системи като кръвта и лимфната система (напр. еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), черен дроб (напр. хепатит, отклонения от нормалните показатели за чернодробна функция), мускули и стави (напр. подуване на ставите, миалгия, артралгия), нервната система (напр. чернодробна енцефалопатия), бъбреците (напр. бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, протеинурия), белите дробове (напр. белодробен оток, астма, бронхоспазъм, интерстициална белодробна болест, диспнея), ангиоедем.

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

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

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

България

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщават се отделни случаи на предозиране. Максималната приета доза е приблизително 48 000 mg. Всички пациенти се възстановяват след симптоматично лечение. Симптомите на предозиране включват сомнолентност, замаяност, гадене, повръщане, хиперкинезия, хипонатриемия, атаксия и нистагъм, диплопия, миоза, замъглено зрение, умора, изхалаиване.



дихателната честота, удължаване на QTc интервала, трепор, нарушения в координацията (анормална координация), конвулсии, главоболие, кома, загуба на съзнание, дискинезия, агресия, тревожност, състояние на обърканост, хипотония, затруднено дишане. Няма специфичен антидот. Трябва да бъде назначено съответното симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се има предвид отстраняване на лекарствения продукт чрез стомашна промивка и/или инактивиране чрез приемане на активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, ATC код: N03A F02

Механизъм на действие

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

Клинична ефикасност и безопасност

Окскарбазепин и неговият активен метаболит (МХП) са мощни и ефикасни антиконвулсивни лекарства при животни. Те предпазват гризачите от генерализирани тонично-клонични и, в по-малка степен, от клонични гърчове, и премахват или понижават честотата на хронично рециклиращи 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 пътхове, които са третирани ежедневно в продължение на 5 дни или 4 седмици съответно с окскарбазепин или МХП.

В Индия е проведено проспективно, открыто, многоцентрово, несравнително, 24-седмично обсервационно постмаркетингово проучване. От 816 пациенти в проучването, 256 са педиатрични пациенти (1 месец до 19 години) с генерализирани тонично-клонични гърчове (вторични или първични) са лекувани с окскарбазепин като монотерапия. Началната доза на окскарбазепин при всички пациенти на възраст >6 години е 8-10 mg/kg/ден, приложени в 2 отделни дози. При 27-те участника на възраст от 1 месец до 6 години дозовият интервал е 4,62-27,27 mg/kg/ден за началната доза и 4,29-30,00 mg/kg/ден за поддържащата доза.

Първичната крайна точка е намаляване на честотата на гърчовете на 24-та седмица спрямо изходното ниво. Във възрастовата група от 1 месец до 6 години (n=27) броят на гърчовете се променя от 1 [интервал] [1-12] на 0 [0-2], във възрастовата група от 7 години до 12 години (n=77) честотата се променя от 1 [1-22] на 0 [0-1] и във възрастовата група 13-19 години (n=152) честотата се променя от 1 [1-32] на 0 [0-3]. Не са идентифицирани специфични сигнали, свързани с безопасността при педиатричните пациенти. Данните от проучването относно съотношението полза/рисък при пациентите под 6-годишна възраст са неубедителни (вж. точка 4.2).

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

Педиатрична популация

Проведени са две рандомизирани, заслепени за оценявания, дозо-контролирани изпитвания.



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на Трилептал перорална суспензия, окскарбазепин напълно се абсорбира и се метаболизира изцяло до неговия фармакологично активен метаболит (10-монохидроксилното производно, МХП).

След приложение на единична доза от 600 mg Трилептал перорална суспензия при здрави мъже доброволци на гладно, средната стойност на C_{max} на МХП е $24,9 \mu\text{mol/l}$, със съответно средно t_{max} от 6 часа.

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

При изследване на масовото равновесие при мъже, само 2% от общата радиоактивност в плазмата се дължи на непроменения окскарбазепин, приблизително 70% се дължи на МХП, а останалата част се отнася за несъществени вторични метаболити, които бързо се отстраняват. Храната не оказва влияние върху скоростта и степента на абсорбция на окскарбазепин, следователно Трилептал може да бъде приеман с или без храна.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на МХП е 49 литра.

Приблизително 40% от МХП са свързани със serumни белтъци, предимно албумин.

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

Окскарбазепин се елиминира от организма главно под формата на метаболити, които се екскретират основно през бъбреците. Повече от 95% от дозата се отделя с урината, като непромененият окскарбазепин е по-малко от 1%. С фецеса се отделят по-малко от 4% от приложената доза. Приблизително 80% от дозата се екскретира с урината или под формата на глюкурониди на МХП (49%), или като непроменено МХП (27%), докато неактивното ДХП е около 3%, а конюгатите на окскарбазепин – 13% от дозата.

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



Пропорционалност на дозите

При пациенти, приемали Трилентал 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 2 400 mg/ден и показва пропорционалност на дозите.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробни увреждания

Фармакокинетичните свойства и метаболизъмът на окскарбазепин и МХП са оценени при здрави доброволци и хора с чернодробни увреждания след прилагане на единична перорална доза от 900 mg. Леките до умерени чернодробни увреждания не повлияват фармакокинетиката на окскарбазепин и МХП. Трилентал не е изследван при пациенти с тежки чернодробни увреждания.

Пациенти с бъбречни увреждания

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

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на Трилентал е изследвана в клинични изпитвания при педиатрични пациенти, приемащи Трилентал в дози 10-60 mg/kg/ден. Коригираният според теглото клирънс на МХП се понижава с нарастване на възрастта и теглото, приближавайки се до този за възрастни. Средният коригиран според теглото клирънс при деца на възраст от 4 до 12 години е приблизително с 40% по-висок от този при възрастни. Следователно експозицията на МХП при тези деца се очаква да е около две трети от тази за възрастни при лечение със сходна преизчислена според теглото доза. С повишаване на теглото при пациенти на възраст над 13 години преизчисленият според теглото клирънс на МХП се очаква да достигне този при възрастни.

Бременност

Поради физиологичните промени по време на бременността е възможно в хода на бременността да настъпи постепенно понижаване на плазмените нива на МХП.

Пациенти в старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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



Имунотоксичност

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

Мутагенност

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

Канцерогенност

При проучванията за канцерогенност при третираните животни е предизвикана появя 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 последствие от индуцирането на чернодробните микрозомални ензими, което въпреки, че не може да бъде изключено, е слабо изразено или липсва при пациенти, лекувани с Трилелтал. 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 дозо-зависимо повишение на честотата на гранулозноклетъчни тумори на женския генитален тракт (шийка и влагалище). Тези ефекти възникват при степен на експозиция, сравнима с очакваната клинична експозиция. Механизмът на развитие на тези тумори не е напълно изяснен, но може да бъде свързан с повишени нива на естрадиол, специфичен за плъхове. Клиничната значимост на тези тумори не е известна.

Репродуктивна токсичност

За репродуктивна токсичност вижте точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

пречистена вода

сорбитол (E 420) 70% течен (некристализиращ)

пропиленгликол (E 1520)

диспергираща се целулоза (съдържаща микрокристална целулоза и кармелоза натрий)

аскорбинова киселина (E 300)

жълт сливово-лимонов аромат (съдържащ етанол)

метилпараходроксибензоат (E 218)

макроголов стеарат 400

сорбинова киселина (E 200)

захарин натрий

пропилпараходроксибензоат (E 216)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

3 години.

Да се използва до 7 седмици след първоначалното отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от кафяво (кехлибарено) стъкло тип III, съдържаща 250 ml перорална суспензия. Бутилката е със защитена от деца запушалка и е опакована в картонена кутия, заедно с 10 ml дозираща спринцовка и адаптор.

Опаковка: 1 бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Trileptal 60 mg/ml oral suspension: 20020486

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

Дата на първо разрешаване: 14 юни 2002 г.

Дата на последно подновяване: 31 март 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06 юни 2022 г.

