

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ TRILEPTAL®

1.ИМЕ НА ЛЕКОТ

- Трилептал® филм-обложени таблети од 150 мг, 300 мг или 600 мг.
- Трилептал® перорална суспензија од 60 мг/мл (6%).

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 150 мг, 300 мг или 600 мг окскарбазепин.

Во 1 мл перорална суспензија има 60 мг/мл (6%) окскарбазепин.

Експедиенсите се наведени во точка 6.1.

3.ФАРМАЦЕВТСКИ ФОРМИ

Беличаста или беличасто црвенкаста суспензија за перорална примена.

4.КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1.ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Трилептал® е индициран за лекување на парциални епилепсии,со или без секундарно генерализирани тоничко-клонички конвулзии.

Трилептал® се применува како монотерапија или како адјувантна терапија кај возрасни и деца на возраст поголема од 1месец.

4.2.ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ДАВАЊЕ

Како моно, така и адјувантна терапија со Трилептал® започнува со клинички ефективна доза поделена во две поединечни дози. Дозата може да се зголеми во зависност од клиничкиот одговор на пациентот. Кога другите антиепилептички лекови се заменуваат со Трилептал®, дозата на тие лекови треба постепено да се намали штом се почне со земање на Трилептал®. Кога Трилептал® се применува како адјувантна терапија и ако се зголеми вкупното оптеретување со антиепилептици, може да биде потребно да се намали дозата на другиот антиепилептик и/или поспоро да се врши зголемување на дозата.

Трилептал® може да се зема со храна или на празен стомак.

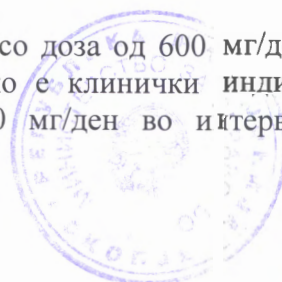
Пропишаната количина на перорална суспензија се извлекува од шише со помош на специјален шприц кој се наоѓа во пакувањето. Суспензијата на окскарбазепин може да се проголта директно од шприцот, или лекот може малку да се промеша со вода во чаша. Оралната суспензија на Трилептал® и филм- обложените таблети може да се заменат една со друга во исти дози.

Следните препораки за дозирање се однесуваат за сите пациенти кои немаат оштетена функција на бубрезите. Следењето на концентрациите на лекот во плазмата не е потребно за да се оптимизира терапијата со Трилептал®.

Дозирање кај возрасни

Монотерапија

Лечењето со Трилептал® треба да започне со доза од 600 мг/ден (8-10 мг/кг/ден) поделена во две поединечни дози. Ако е клинички индицирано, дозата може да се зголеми за максимално 600 мг/ден во интервали од



приближно една недела од почетокот на внесувањето на дозата на лекот која се применува. Терапискиот одговор се постигнува со дози помеѓу 600 мг/ден и 2400 мг/ден.

Контролираните клинички испитувања на монотерапија кај пациентите кои претходно не биле лечени со антиепилептици покажале дека ефективна дневна доза е 1200 мг, меѓутоа, кај пациентите кои биле рефрактарни на терапија со други антиепилептици, дозата на Трилептал® од 2400 мг/ден се покажала како поефикасна.

Во контролирани болнички услови дозите од 2300 мг/ден се постигнуваат за 48 часа.

Адјувантна терапија

Лечењето со Трилептал® треба да започне со доза од 600 мг/ден (8-10 мг/кг/ден) поделено во две дози. Ако е клинички индицирано, дозата може да се зголеми максимално за 600 мг/ден во интервали од приближно една недела од почетокот на внесувањето на дозата на лекот која се применува. Терапискиот одговор се постигнува со дози помеѓу 600 мг/ден и 2400 мг/ден.

Дневните дози од 600 до 2400 мг/ден се покажале ефикасни во контролираните клинички испитувања при примената на овој лек како адјувантна терапија, но многу пациенти не можеле да ја поднесат дозата од 2400 мг/ден без намалување на дозата на другиот антилептик, главно поради несаканите централни ефекти. Дозите над 2400 мг/ден не биле систематски проучувани во клиничките испитувања. Дозите треба да се прилагодат кај постари лица со намалена функција на бубрезите.

Кај пациентите со ризик од хипонатремија се потребни посебни мерки на претпазливост при одредување на дозата на лекот.

Дозирање кај деца

При моно и адјувантна терапија лечењето со Трилептал® треба да започне со доза од 8 до 10 мг/кг/ден, поделено во две поединечни дози. Во адјувантната терапија, терапискиот ефект е забележителен со средна доза на одржување од околу 30 мг/кг/ден. Ако е клинички индицирано, дозата може да се зголеми максимално за 10 мг/кг/ден во интервали од приближно недела дена од почетната доза, до максимална доза од 46 мг/кг/ден, за да се добие посакуваниот клинички одговор.

Трилептал® се препорачува кај деца на возраст поголема од 6 години. Безбедноста на примена е испитувана кај деца постари од 2 години.

Сите горенаведени препораки за дозирање се базирани на дозите применети во клиничките испитувања за сите старосни групи. Меѓутоа, кога тоа е потребно може да се применат помали почетни дози.

Дозирање кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Прилагодувањето на дозите не е потребно кај пациентите со блага до умерена инсуфициенција на црниот дроб. Трилептал® не е испитуван кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб.

Дозирање кај пациенти со оштетена функција на бубрезите

Кај пациентите со оштетена функција на бубрезите (клиренс на креатинин помал од 30 мл/минута), лечењето со Трилептал® треба да започне со половина од пропишаната почетна доза (300 мг/ден), која понатаму се

зголемува во интервали од недела дена додека не се постигне посакуваниот клинички одговор.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Позната преосетливост кон окскарбазепин или било која од составните компоненти на лекот.

4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Пациентите кои претходно покажале реакција на преосетливост кон карбамазепин треба да бидат предупредени дека е можна вкрстена реакција со окскарбазепин кај околу 25-30% пациенти (пример : тешки кожни реакции).

Реакциите на преосетливост се јавуваат и кај пациенти кои немале вакви реакции кон карбамазепин во анамнезата. Главно, ако се појават знаци и симптоми кои укажуваат на реакција на хиперсензибилизација, лечењето со Трилептал® треба веднаш да се прекине.

Нивои на натриум во серум под 125 mmol/L, кои се обично асимптоматски и нема потреба од прилагодување на дозата се најдени кај 2.7% од пациентите лечени со Трилептал®. Искуството од клиничките испитувања покажува дека нивоите на натриум во серум се враќаат на нормални вредности кога се намалуваат дозите на Трилептал® или кога ќе се прекине лечењето со Трилептал®, или ако пациентот се лечи конзервативно (пример : намален внес на течности) кај пациенти со постоечко нарушување на функциите на црниот дроб здружени со ниското ниво на натриум, или кај пациентите лечени со лекови што го намалуваат нивото на натриум (диуретици-десмопресин) како и со НСАИЛ (пример : индометацин). Нивото на натриум во серум треба да се измери пред почетокот на терапијата. Потоа нивото на натриум треба да се исконтролира по приближно две недели, а потоа во интервали од месец дена, или во зависност од клиничката слика. Овие фактори на ризик може да се однесуваат особено на постари особи. Кај пациентите кои се на терапија со Трилептал®, а кои треба да почнат со примена на лековите кои го намалуваат нивото на натриум треба да се следи истата постапка. Воопшто, ако се јават клинички симптоми кои укажуваат на хипонатриемија за време на примената на Трилептал®, би требало да се измери нивото на натриум во серум . Кај останатите пациенти, натремијата треба да се мери во рамките на рутинските лабораториски контроли.

Сите пациенти со срцева инсуфицијенција и секундарна срцева инсуфицијенција треба да ја контролираат телесната тежина за да се открие ретенција на течности. Во случај да се појави ретенција на течности или влошување на срцевата инсуфицијенција, треба да се измери нивото на натриум во серумот. Иако во клиничките испитувања не е докажано дека окскарбазепинот доведува до нарушување на срцевата спроводливост, врз основа на теоретските сознанија, пациентите со постоечки пореметувања (пример : А-В блок, аритмија) треба внимателно да се следат.

Многу ретко е забележана појава на хепатитис кој имал поволен исход во најголем број на случаи. Ако се појави сомнение за нарушување на црниот дроб, треба да се провери функцијата на црниот дроб и да се разгледа можноста да се престане со примената на Трилептал®.

Жените во генеративното доба треба да се предупредат дека истовремената примена на Трилептал® и орални контрацептиви може да ја намали ефикасноста на оваа контрацепција. За време на примената на

Трилептал®, се препорачува примена на додатни нехормонски методи на контрацепција.

Внимателност е неопходна ако во тек на лекувањето со Трилептал® се внесува алкохол, поради можното адитивно седативно дејство.

Како и кај сите антиепилептици, кога се прекинува лечењето со Трилептал® треба постепено да се намалува дозата, како би се намалил ризикот од појава на конвулзии.

4.5.ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ИНТЕРАКЦИИ

Инхибиција на ензими

Оскарбазепин е тестиран на микрозомите на човечките хепатоцити за да се одреди неговата способност да ги инхибира главните P450 ензими одговорни за метаболизмот на другите лекови. Резултатите покажале дека окскарбазепин и неговиот активен фармаколошки метаболит (монохидроксидериват-MHD) го инхибираат CYP2C19. Спрема тоа, може да дојде до интеракција кога високи дози на Трилептал® се применуваат заедно со лековите кои се метаболизираат со помош на CYP2C19 (пример : фенобарбитон, фенитоин и т.н.). Кај некои пациенти лечени со Трилептал® и лекови метаболизирани од страна на CYP2C19 може да биде потребно намалување на дозата на двата лека. Во човечките хепатални микрозоми, окскарбазепин и MHD имаат малку или воопшто немаат способности да ги инхибираат следниве ензими: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 и CYP4A11.

Индукција на ензими

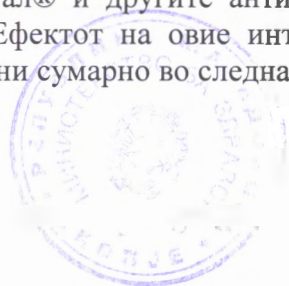
Оскарбазепин и MHD ги индуцираат во ин витро и ин vivo услови CYP3A4 и CYP3A5 кои се одговорни за метаболизмот на дихидропиридинските кациумови антагонисти, орални контрацептиви, антиепилептици (пример : карбамазепин) и доведуваат до намалување на концентрацијата на овие лекови во плазмата.

Ин витро, MHD е слаб индуктор на UDP-глукуронил трансферазата и спрема тоа, не е веројатно дека во ин vivo услови ќе влијае на лековите кои се елиминираат после коњугацијата зависна од UDP П-глукуронил трансферазата (пример : валпроична киселина, ламотригин). Имајќи го во поглед слабиот индукторски потенцијал на окскарбазепин и MHD, може да бидат неопходни поголеми дози на истовремено дадени лекови кои се метаболизираат со учество на CYP3A4 или со коњугација (UDGPT). Во случај на прекин на терапијата со Трилептал®, може да биде потребно намалување на дозата на истовремено даваните лекови.

Испитувањата на индукција на ензимите во хепатоцитите од човек потврдиле дека окскарбазепинот и MHD се слаби индуктори на изоензимите CYP2B и CYP3A4. Индукторскиот потенцијал на окскарбазепин и MHD на други CYP ензими не е познат.

Интеракции со други антиепилептици

Можните интеракции помеѓу Трилептал® и другите антиепилептички лекови се проверени во клинички студии. Ефектот на овие интеракции врз средната вредност на AUC и Смин се прикажани сумарно во следната табела.



Табела 3. Интеракции на Трилептал® со други антиепилептици :

Антиепилептик даден заедно со Трилептал®	Влијание на Трилептал® на концентрацијата на антиепилептикот	Влијание на антиепилептикот врз концентрацијата на Трилептал®
Карбамазепин	0-22% намалување ; 30% зголемување на карбамазепин-епоксид	40% намалување
Клобазам	не е испитувано	нема дејство
Фелбамат	не е испитувано	нема дејство
Фенобарбитон	14-15% зголемување	30-31% намалување
Фенитоин	0-40% зголемување	29-35% намалување
Валпроична киселина	нема дејство	0-18% намалување

Ин виво, концентрациите на фенитоин во плазмата се зголемуваат до 40% кога Трилептал® се применува во доза од 1200 мг/ден. Спрема тоа кога се применуваат дози на Трилептал® поголеми од 1200 мг/ден како адјувантна терапија, може да биде потребно да се намали дозата на фенитоин.

Јаките индуктори на ензимот цитохром Р450 како што се карбамазепин, фенитоин и фенобарбитон го намалуваат нивото на MHD во плазмата (29-40%).

Трилептал® не доведува до автоиндукција.

Интеракции со хормонски контрацептиви

Докажано е дека Трилептал® делува на двете компоненти на оралните контрацептиви : етинил естрадиол (ЕЕ) и левоноргестрел (LNG). Средните вредности на AUC се намалени за 48-52% за ЕЕ и 32-52% за LNG. Испитувањата со другите орални или имплантациони контрацептиви не се направени. Спрема тоа, истовремената примена на Трилептал® со хормонски контрацептиви може да ја намали ефикасноста на контрацептивите.

Интеракции со антагонисти на калциум

После повторената примена на Трилептал®, вредностите на AUC за фелодипин се намалени за 28%. Меѓутоа, концентрациите на овој лек во плазмата и понатаму биле во препорачани терапевтски рамки.

Од друга страна, верапамилот го намалува нивото на MHD во плазмата за 20%. Ова намалување на нивото на MHD во плазмата не се смета за клинички значајно.

Интеракции со други лекови

Циметидин, еритромицин и декстропропаксифен немаат влијание на фармакокинетиката на MHD додека вилосазинот доведува до мали промени на нивото на MHD во плазмата (поголеми за околу 10% после повторена коадминистрација). Немало интеракции со варфарин после една или после повторување на дозите на Трилептал®.

Врз основа на теоретските сознанија, поради структурните сличности со трицикличните антидепресиви, не се препорачува примена на Трилептал® во комбинација со инхибиторите на моноаминооксидазата (МАОИ).

Пациентите лечени со трициклични антидепресиви биле вклучени во клиничките испитувања, и не се забележани релевантни клинички интеракции.

Истовремено давање на литиум и окскарбазепин може да доведе до засилена неуротоксичност.

4.6.БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ :

Податоците од ограничениот број на бремености покажуваат дека окскарбазепин може да предизвика тешки оштетувања на плодот ако се применува за време на бременоста (пример: расцеп на непцето). Ако жената која се лечи со Трилептал® забремени, или ако е потребно да се започне лечење со Трилептал® за време на бременоста треба внимателно да се одмери потенцијалната корист од примената на лекот во однос на ризикот од настанување на малформации кај фетусот. Ова е особено важно за време на првите три месеци од бременоста. Треба да се применуваат најмалите ефективни дози. Кај жените во генеративниот период, Трилептал® треба да се применува како монотерапија кога е тоа можно. Пациентката треба да се запознае со можностите од зголемен ризик од малформации и можностите на пренатална дијагностика.

Во анималните студии зголемен морталитет на ембрионите, успорен раст и малформации се забележани по примената на матернално токсичните дози.

Антиепилептичките лекови може да предизвикаат дефицит на фолна киселина, што е можен фактор во настанок на абнормалности кај фетусот. Се препорачува суплементација на фолната киселина пред и во тек на бременоста. Антиепилептиците може да предизвикаат крварење кај новороденчето. За да се спречи тоа, треба да се дава витамин К во тек на последните неколку недели од бременоста, како и на новороденчето.

Окскарбазепин и неговиот активен метаболит (MHD) поминуваат преку плацентата. Концентрациите во плазмата кај мајката и новороденчето биле исти во еден случај.

Окскарбазепин и неговиот активен метаболит (MHD) се екскретираат во хуманото млеко. Односот на концентрацијата во млекото и во плазмата е 0.5 за двете соединенија. Дејството на детето изложено на Трилептал® на овој начин не е познато. Според тоа, Трилептал® не треба да се применува за време на доењето.

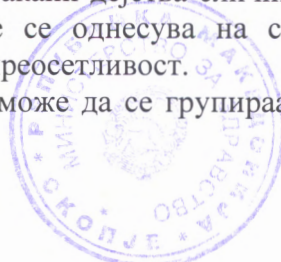
4.7.ВЛИЈАНИЕ НА ЛЕКОТ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И УПОТРЕБА НА МАШИНИ

За време на примената на Трилептал® се јавува вртоглавица и поспаност. Пациентот треба да се предупреди дека неговата физичка и ментална способност за управување со автомобили и работа со машини може да биде намалена.

4.8.НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Окскарбазепинот покажува несакани дејства слични со карбамазепин и други антиепилептици. Тоа пред се се однесува на седацијата и другите централни ефекти, и на реакциите на преосетливост.

Невропсихијатриските ефекти може да се групираат во три категории :



намалени когнитивни или психомоторни способности, вклучувајќи неспособност за концентрација и говор, поспаност и замор и нарушена координација (атаксија, нестабилност).

Преосетливоста се јавува кај околу 25-35% од пациентите кои покажале преосетливост на карбамазепин. Затоа кај овие пациенти се препорачува примена на окскарбазепинот само ако ризикот е помал од користа од примената на лекот.

Хипонатремијата е несакан ефект специфичен за окскарбазепин. Намалувањето на концентрацијата на натриум е најверојатно поврзано со дозата. Најголемиот број пациенти немаат симптоми, но кај некои се јавуваат поспаност, зголемување на зачестеноста од епилептични напади или намалена свест, слабост, главоболка, летаргија, конфузност, наузеја. Клинички значајната хипонатремија (концентрации на натриум помали од 125 meq/l) се јавува кај 2.5% пациенти лечени со окскарбазепин, наспрема 0% кај пациентите кои добивале плацебо или некој друг антиепилептик (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон, валпроат). Симптоматската хипонатремија е пријавена и во тек на постмаркетиншкото пратење на лекот. Најчесто хипонатремијата се јавува во првите три месеци од лечењето, иако кај еден број пациенти се појавила и по една година. Нарушувањето се повлекува по прекинот на внесување на лекот. Во клиничките студии најголемиот број пациенти со наод на хипонатремија бил без симптоми. Кај пациентите во клиничките студии, кои се често контролирани, дозата на лекот е намалена или е прекината терапијата, или е намален внесот на вода. Меѓутоа, не е познато дали овие мерки може да ја спречат појавата на хипонатремија. Се препорачува следење на серумскиот натриум кај пациентите кои земаат други лекови кои би можеле да ја намалат концентрацијата на натриум во серумот (пример : лекови кои може да предизвикаат синдром на неадекватна секреција на ADH-SIADH).

Профилот на несакани дејства по органските системи, прикажан во понатамошниот текст е базиран на несакани ефекти забележани во клиничките студии, а за кои е утврдено дека се поврзани со давањето на Трилептал®. Покрај тоа земени се во предвид клинички значајните пријави на несаканите ефекти од страна на пациентите од посебните програми и постмаркетиншки искуства.

Спрема CIOMS III класификацијата на фреквенцијата на јавување, несакани дејства се :

- многу чести: >10%
- чести: >1%
- помалку чести : >0.1% <1%
- ретки: >0.01% <0.1%
- многу ретки <0.01%

Општи несакани дејства

Многу чести: замор

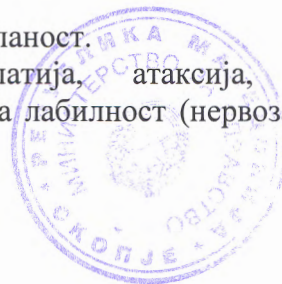
Чести: астенија

Многу ретки: реакции на мултиорганска преосетливост (се карактеризираат со осип, треска, лимфаденопатија, абнормални хепатички функционални тестови, еозинофилија, артралгија).

Централен нервен систем

Многу чести: вртоглавица, главоболка, поспаност.

Чести: вознемиреност, амнезија, алатија, атаксија, смалена концентрација, збунетост, депресија, емоционална лабилност (нервоза на пр.),



нистагмус, тремор.

Кардиоваскуларен систем

Многу ретки: на пр. АВ-блок.

Дигестивен систем

Многу чести: мачнина, повраќање.

Чести: констипација, дијареа, бол во абдоменот.

Хематолошки несакани дејства

Помалку чести : леукопенија.

Многу ретки: тромбоцитопенија.

Црн дроб

Помалку чести : зголемување на трансаминазите и/или алкалната фосфатаза.

Многу ретко: хепатитис.

Метаболни и нутритивни пореметувања

Често: хипонатремија

Многу ретко: хипонатремија здружена со знаци и симптоми како што се конвулзии, збунетост, нарушена свест, енцефалопатија, нарушен вид (пример : замаглен вид), повраќање, мачнина.

Кожа и аднекси

Чести : акни, алопеција, осип.

Помалку чести : уртикарија.

Многу ретко: Стивенс-Јохнсонов синдром, систремски лупус еритематозус.

Сетила

Многу често: диплопија.

Често: вртоглавица, нарушен вид (пример : замаглен вид)

4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОТ

Забележани се поединечни случаи на предозирање. Најголема внесена доза била околу 24 мг. Сите пациенти се опоравиле по примената на симптоматско лечење.

Симптоми на предозирање се : поспаност, вртоглавица, мачнина, хиперкинезија, хипонатремија , атаксија и нистагмус. Не постои специфичен антидот.

Симптоматското и супортивното лечење треба да се примени по потреба (пример : испирање на желудник и/или инактивација на лекот со медицински јаглен).

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

Според АТЦ класификацијата (Anatomic Therapeutic Chemical Classification), окскарбазепин е класифициран во групата на антиепилептички лекови со шифра N03AF02.

5.1. ФАРМАКОДИНАМСКИ ДЕЈСТВА

Фармакодинамските дејства на окскарбазепин во најголем дел се остваруваат преку неговиот активен метаболит, MHD. Се смета дека механизмот на дејство на окскарбазепин и MHD е базиран на блокада на волтажните натриумски канали, што доведува до стабилизација на хиперексцитирани неуронски мембрани, инхибиција на репетитивно празнење на неурони и намалени ширења на синапатички импулси. Покрај тоа, зголемена

е проодноста за калиум, а модулацијата на високо волтажните калцијумови канали може исто така да придонесе за антиконвулзивното дејство на лекот. Нема значајни интеракции со рецепторите за неуротрансмитерите и модулаторите.

Оскарбазепинот и неговиот активен метаболит (MHD) се силни и ефикасни антиконвулзиви кај животните. Тие ги штитат глодарите од генерализираните тоничко-клонични и во помал степен, од клонични напади, и ја спречуваат или намалуваат фреквенцијата на хрончни рекурентни парцијални напади кај Резус мајмуните со алуминиумски импланти. Толеранција на ефектот врз тонично-клоничните конвулзии не се појавила по употребата на окскарбазепин или MHD кај глувци (5 дена) ниту кај стаорци (4 недели).

5.2.ФАРМАКОКИНЕТСКИ ОСОБИНИ

Апсорпција

После перорално внесувања на Трилептал® таблети, окскарбазепин се апсорбира во потполност и во голема мера се метаболизира во својот фармаколошки активен метаболит (MHD).

После една доза од 600 мг, Трилептал® суспензија за перорална примена кај здрави машки доброволци во услови на гладување ,средните вредности за t_{max} на MHD биле 2.49 mol/L со медијана за T_{max} од 6 часа.

Кај човек, само 2% од вкупната радиоактивност во плазмата доаѓа од непроменет окскарбазепин, приближно 70% од MHD, а остатокот се состои од минорните метаболити кои брзо се излачуваат.

Храната нема дејство на брзината и процентот на апсорпција на окскарбазепин, така да Трилептал® може да се зема со храна или без храна.

Дистрибуција

Волумен на дистрибуцијата на MHD е 49 литри.

Приближно 40% од MHD е врзано за протеините на серумот, во главно за албумин. Врзувањето за протеините е независно од концентрацијата во серумот во распонот на терапевтски релевантни концентрации.

Оскарбазепин и MHD не се врзуваат за алфа-1-кисел гликопротеин.

Биотрансформација

Оскарбазепинот брзо се редуцира со дејство на цитосолни ензими во црниот дроб до MHD, кој е во најголем дел одговорен за фармаколошките дејства на Трилептал®. MHD понатаму се метаболизира преку коњугација со глукуронска киселина. Мали количини (4% од дозата) се оксидираат во фармаколошки неактивен метаболит (10, 11- дихидроксиди дериват DHD).

Елиминација

Оскарбазепин се елиминира од организмот во најголем дел во облик на метаболитот кој воглавно се губи преку бубрезите. Повеќе од 95% од внесената доза е најдена во урина, од што помалку од 1% непроменет окскарбазепин. Со фецес се губи помалку од 4% од внесената доза. Приближно 80% од дозата се елиминира преку урина било во облик на MHD -глукуронид (49%) или како непроменет MHD (27%), додека негативниот DHD изнесува 3%, а коњугатите на окскарбазепин изнесуваат 13% од внесената доза. Оскарбазепин брзо се елиминира од плазмата со вредности за полуживотот на елиминација од 1.3 до 2.3 часа. Наспроти тоа,



полуживотот на елиминација на MHD од плазмата е околу 9.3 ± 1.8 часа.

Однос на дозата и концентрацијата во плазмата

Рамнотежна состојба на концентрацијата на MHD во плазмата се постигнува за два до три дена кај пациентите на кои Трилептал® им е даван два пати на ден. Кога се постигне рамнотежната состојба, фармакокинетиката на MHD е линеарна и концентрациите на лекот во плазмата се пропорционални на дозата во распонот на дозата помеѓу 300 и 2400 мг/ден.

Фармакокинетика кај посебни популациони групи

Пациентите со заболен црни дроб

Фармакокинетиката и метаболизмот на окскарбазепин се испитувани на здрави доброволци и на пациенти со заболен хепар, по добивање на орална доза од 900 мг. Блага до умерена инсуфициенција на црниот дроб не влијае на фармакокинетиката на окскарбазепин и MHD.

Фармакокинетиката на Трилептал® не е испитана кај пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб.

Пациенти со заболени бубрези

Најдена е линеарна корелација помеѓу клиренсот на креатинин и реналниот клиренс на MHD кога Трилептал® се внесе во една доза од 300 мг. Кај пациентите со ренална инсуфицијација (клиренс креатинин < 30 мл/мин) полувремето на елиминација на MHD е продолжено за 60-90%(16 до 19 часа) со двојно зголемување на AUC во споредба со возрасните особи со нормална функција на бубрезите (10 часа).

Деца

По внесување на една доза Трилептал® од 5-15 мг/кг , вредностите на AUC корегирани спрема дозата за MHD биле за 30% помали кај децата помеѓу 2 и 5 години, отколку кај децата на старост од 6-12 години. Воглавно, кај децата со нормална функција на бубрезите, полувремето на елиминација на MHD е скратено за 10-50% (5-9 часа) во споредба со возрасните (10 часа).

Стари

После внесување на една доза (300 мг) или мултиплицирана доза (600 мг/ден) на Трилептал® кај стари доброволци на возраст од 60-82 години , максималните концентрации во плазмата и вредностите на AUC за MHD биле за 30-60% поголеми од вредностите кај младите доброволци (18-32 години). Споредбата на клиренс креатининот кај млади и стари особи , покажала дека оваа разлика настанала како последица на намален клиренс креатинин што е врзано за староста. Посебен начин на дозирање не се препорачува, бидејќи тераписките дози се одредуваат спрема индивидуалната реакција.

Пол

Разликите во фармакокинетиката кои би можеле да се припишат на полот не се најдени кај деца, возрасните или постари.

5.3.ПРЕДКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ НА ЛЕКОТ

Предклиничките испитувања не укажуваат на постоење на посебни

ризици за луѓе, базирано на испитувањата на токсичност на мултиплицираните дози, на безбедносната фармакологија ,и испитувања на генотоксичност со окскарбазепин и неговиот фармаколошки активен метаболит, монохидроксидериват на окскарбазепин (MHD).

Нефротоксичното дејство е докажано во студиите на токсичност на мултиплицираните дози кај стаорци, но не и кај кучиња и мишки. Поради тоа што нема податоци за слични промени кај пациенти, клиничкото значење на овој наод кај стаорците останува неразјаснет.

Имуностимулаторните тестови кај мишки покажале дека MHD (и во помал степен окскарбазепинот) може да предизвикаат касна хиперсензибилизација.

Анималните студии покажале дека доаѓа до зголемување на mortalitetot на ембрионите и извесно каснење во преднаталниот и/или постнаталниот раст после примената на дози кои се токсични за мајката. Најдено е зголемување на малформациите кај стаорците во една од осумте студии на ембриотоксичност,кои се правени со окскарбазепин или со фармаколошки активниот метаболит (MHD),во доза која исто така била токсична за мајката.

Во испитувањата на канцерогеност докажано е дека доаѓа до појава на тумор на хепарот (стаорци и глувци), тумор на тестисите и гарнуларните клетки на женскиот генитален тракт (стаорци). Појавата на тумор во хепарот е најверојатно последица на индукцијата на хепаталните микрозомални ензими, иако не може потполно да се исклучи , ваквата индукција е слаба или ја нема кај луѓето лечени со Трилептал. Туморите на тестисите може да се објаснат со зголемена концентрација на лутеинизирачки хормон. Поради тоа што тоа зголемување го нема кај луѓе, овие наоди може да се сметаат за клинички безначајни. Малото зголемување на бројот на туморите на грануларните клетки на гениталниот тракт кај женките е најдено само во една студија изведена кај стаорци. Клиничкото значење на овие тумори најдени на цервиксот и вагината на женката стаорец , засега не е познат. Се претпоставува дека тие се естрогено зависни и специес специфични за стаорците ,и дека не се релевантни за клиничката примена на окскарбазепинот. Започнато е испитување на можниот механизам на нивно настанување.

6.ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

6.1.ЕКСЦИПИЕНСИ

Филм обложени таблети :

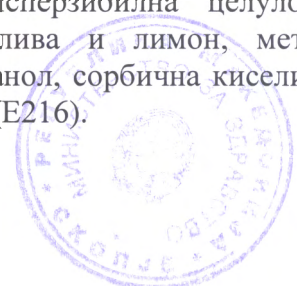
Колоиден безводен силикат, микрокристална целулоза, хипромелоза, кросповидон, магнезиум стеарат, макрогел 8000, талк, титаниум диоксид (E 171), жолт железо оксид (E172).

Перорална суспензија

Прочистена вода, сорбитол, пропилен гликол, дисперзибилна целулоза, аскорбинска киселина (E300), арома на жолта слива и лимон, метил парахидроксибензоат (E218), макрогел стеарат 400, етанол, сорбична киселина (E200), сахарин натриум, пропилен парахидроксибензоат (E216).

6.2.ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати.



6.3.РОК НА ТРАЕЊЕ

Филм-обложени таблети : 3 години.

Перорална суспензија : 3 години.

6.4.НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Филм обложени таблети : да се чуваат на собна температура.

Перорална суспензија : да се чува во оригинално пакување. Да се употреби во период од 7 недели после отварањето на шишето со пероралната суспензија.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА !

6.5.ПАКУВАЊЕ

Филм-обложени таблети од 150 мг: блистер пакување со 30, 50, 100, 200 или 500 таблети.

Филм-обложени таблети од 300 мг: блистер пакување со 30, 50, 100, 200 или 500 таблети.

Филм-обложени таблети од 600 мг: блистер пакување со 30, 50, 100, 200 и/или 500 таблети.

Перорална суспензија

Кафено стаклено шишенце тип III кое содржи 250 мл перорална суспензија. Шишенцата имаат капак кој деца не можат да ги отворат, и се спакувани во картонски кутии заедно со шприц за дозирање од 10 мл, и со адаптер кој се втиснува во шишето.

6.6.УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА

Филм-обложени таблети

Не се потребни посебни упатства.

Перорална суспензија

Трилепталот треба да се чува надвор од опсегот и видеокругот на.

Пред употреба пероралната суспензија Трилептал® треба добро да се протресе шишенцето, и веднаш после тоа да се подготви дозата.

Пропишана количина на перорална суспензија треба да се извади од шишенцето со помош на шприц за орално дозирање кој е приложен на пакувањето. После секоја употреба, да се затвори шишето и однадвор да се избрише шприцот со сува, чиста крпа.

7.ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Таблети:

Novartis Pharma AG, Basle, Швајцарија

во соработка со

Novartis Pharma S. p.A, Torre Annunziata, Италија

Перорална суспензија:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Швајцарија



8.БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА ПРОМЕТ

**10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ
ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ (SPC)**

Мај 2013

