

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRILEPTAL 300 mg comprimate filmate

TRILEPTAL 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trileptal 300 mg

Fiecare comprimat filmat conține oxcarbazepină 300 mg.

Trileptal 600 mg

Fiecare comprimat filmat conține oxcarbazepină 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Trileptal 300 mg

Comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, ușor biconvexe, cu o linie mediană pe ambele fețe.

Trileptal 600 mg

Comprimate filmate de culoare roz deschis, ovale, ușor biconvexe, cu o linie mediană pe ambele fețe.

Șanțul median este prevăzut numai pentru a facilita ruperea, în vederea ușurării înghițirii, și nu pentru a rupe comprimatul în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Trileptal este indicat la adulți și la copii cu vârsta peste 6 ani pentru tratamentul crizelor epileptice parțiale însoțite sau nu de convulsii tonico-clonice generalizate secundar.

Trileptal este indicat pentru utilizare în monoterapie sau ca terapie adjuvantă la adulții și copiii peste 6 ani.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

În monoterapie și ca terapie adjuvantă, tratamentul cu Trileptal este inițiat cu o doză clinică eficace administrată fracționat, în două prize. Doza poate fi crescută în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Când alte medicamente antiepileptice sunt înlocuite cu Trileptal, doza în care acestea se

administrează concomitent trebuie redusă progresiv la inițierea terapiei cu Trileptal. În terapia adjuvantă, întrucât încărcarea totală cu medicamente antiepileptice a pacientului este crescută, poate fi necesar să fie redusă doza celorlalte medicamente antiepileptice administrate concomitent și/sau să fie crescută doza de Trileptal mai lent (vezi pct. 4.5.).

Comprimatele sunt secabile și pot fi rupte în jumătăți, pentru a face mai ușoară înghițirea comprimatului de către pacient. Cu toate acestea, comprimatul nu poate fi rupt în doze egale.

Trileptal poate fi administrat cu sau fără alimente.

Monitorizarea terapeutică a medicamentului

Efectul terapeutic al oxcarbazepinei este, în principal, exercitat prin metabolitul activ 10-monohidroxi derivat (DMH) al oxcarbazepinei.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale oxcarbazepinei și DMH nu este, în mod obișnuit, efectuată. Totuși, poate fi avută în vedere monitorizarea concentrației plasmatice a DMH, în timpul tratamentului cu Trileptal, pentru excluderea neconformităților, sau în situații în care se anticipează modificarea clearance-ului DMH, inclusiv:

- modificări ale funcției renale (vezi pct. „Pacienți cu insuficiență renală”)
- sarcina (vezi pct. 4.6 și pct. 5)
- utilizarea concomitentă de medicamente inductoare ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.5).

Dacă oricare dintre aceste situații se aplică, doza de Trileptal trebuie ajustată (pe baza concentrațiilor plasmatice determinate la 2-4 ore după administrarea dozei) pentru a menține concentrațiile plasmatice ale DMH sub 35 mg/l.

Adulți

Monoterapie și terapie adjuvantă

Doza inițială recomandată

Tratamentul cu Trileptal trebuie inițiat cu o doză de 600 mg pe zi (8-10 mg/kg și zi) administrată fracționat în două prize.

Doza de întreținere

Dacă este indicat clinic, doza poate fi mărită cu maximum 600 mg pe zi la intervale de aproximativ o săptămână, de la doza de început, pentru a obține răspunsul clinic dorit. Efectele terapeutice sunt observate la doze între 600 mg pe zi și 2400 mg pe zi.

Studiile controlate la pacienții cu monoterapie, netratați în mod curent cu medicamente antiepileptice, au arătat că doza de 1200 mg pe zi este eficace; totuși, s-a observat că doza de 2400 mg pe zi este eficace la pacienții refractari, la care monoterapia cu Trileptal a înlocuit tratamentul cu alte medicamente antiepileptice.

Doza maximă recomandată

În condiții de spitalizare, creșterile de doză până la 2400 mg pe zi au fost obținute în decurs de 48 de ore.

Grupe speciale de pacienți

La pacienți cu terapie adjuvantă, s-a observat că sunt eficace doze zilnice cuprinse între 600 mg pe zi și 2400 mg pe zi, într-un studiu controlat de terapie adjuvantă, deși majoritatea pacienților nu au putut tolera doza de 2400 mg pe zi fără să fie necesară reducerea dozelor medicamentelor antiepileptice administrate concomitent, mai ales datorită evenimentelor adverse de la nivelul sistemului nervos central. Dozele zilnice de peste 2400 mg pe zi nu au fost studiate sistematic în studiile clinice.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Nu sunt necesare recomandări speciale privind dozele la pacienții vârstnici pentru că dozele terapeutice sunt ajustate individual. Ajustările dozelor sunt recomandate la pacienții vârstnici cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi informațiile de mai jos privind dozele la pacienții cu insuficiență renală).

Este necesară o monitorizare atentă a concentrațiilor de sodiu la pacienții cu risc de hiponatremie (vezi pct. 4.4).

Copii

Doza inițială recomandată

În monoterapie și în terapia adjuvantă, tratamentul cu Trileptal trebuie inițiat cu o doză de 8-10 mg/kg și zi administrată fracționat, în două prize.

Doza de întreținere

Doza țintă de întreținere de Trileptal pentru terapie adjuvantă este de 30-46 mg/kg și zi și trebuie atinsă în decursul a două săptămâni.

În terapia adjuvantă, efectele terapeutice au fost observate la o doză medie de întreținere de aproximativ 30 mg/kg și zi.

Doza maximă recomandată

Dacă este indicat clinic, doza poate fi mărită cu maximum 10 mg/kg și zi, la intervale de aproximativ o săptămână, de la doza de început, până la un maxim al dozei de 46 mg/kg și zi, pentru a obține răspunsul clinic dorit (vezi pct. 5.2).

Trileptal este recomandat pentru utilizarea la copiii peste 6 ani. Siguranța și eficacitatea au fost evaluate în studii clinice controlate la care au participat aproximativ 230 copii cu vârsta mai mică de 6 ani (până la o lună). Trileptal nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 6 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost suficient demonstrate.

Toate recomandările de dozaj de mai sus au la bază dozele studiate în studiile clinice, pentru toate grupele de vârstă. Totuși, se poate avea în vedere utilizarea unor doze inițiale mai mici, când se consideră adecvat.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată nu este necesară ajustarea dozei. Trileptal nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, de aceea, dozajul la astfel de pacienți trebuie făcut cu atenție (vezi pct. 5.2 și pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei < 30 ml/min), tratamentul cu Trileptal trebuie început cu jumătate din doza inițială obișnuită (300 mg pe zi), aceasta fiind crescută la interval de cel puțin o săptămână, pentru a obține răspunsul clinic dorit (vezi pct. 5.2 și pct. 4.4).

Creșterea importanță a dozei la pacienții cu insuficiență renală necesită o monitorizare mult mai atentă.

Ori de câte ori este posibil, înainte de a decide începerea tratamentului, pacienții de origine Thai și chineză Han trebuie testați în vederea depistării HLA-B* 1502, deoarece prezența acestei alele este un indicator de risc crescut de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sever asociat utilizării carbamazepinei.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la oxcarbazepină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate clasa I (imediată), inclusiv erupții cutanate, prurit, urticarie, edem angioneurotic și anafilaxie în perioada de după punerea pe piață. Au fost raportate cazuri de anafilaxie și edem angioneurotic, afectând laringele, glota, buzele și pleoapele, la pacienți după prima sau primele doze de Trileptal. Dacă un pacient prezintă aceste reacții după tratamentul cu Trileptal, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și un tratament alternativ trebuie început.

Pacienții care au avut reacții de hipersensibilitate la carbamazepină trebuie informați că aproximativ 25-30% din acești pacienți pot avea reacții de hipersensibilitate (de exemplu, reacții severe cutanate) la Trileptal (vezi pct. 4.8.).

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacții de hipersensibilitate multi-organ, pot apărea, de asemenea, la pacienții fără antecedente de hipersensibilitate la carbamazepină. Aceste reacții pot afecta țesutul cutanat, ficatul, sângele și sistemul limfatic sau alte organe, individual sau împreună, în contextul unei reacții sistemice (vezi pct. 4.8). În general, dacă apar semne și simptome sugestive ale reacțiilor de hipersensibilitate, tratamentul cu Trileptal trebuie întrerupt imediat.

Efecte dermatologice

Foarte rar, s-au raportat în cazul utilizării Trileptal reacții dermatologice severe, incluzând sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET sau sindromul Lyell) și eritem multiform. Pacienții ce prezintă reacții dermatologice severe pot necesita spitalizare deoarece aceste situații pot pune în pericol viața și foarte rar pot fi fatale. Cazurile asociate administrării de Trileptal au apărut atât la copii cât și la adulți. Intervalul de debut median a fost de 19 zile. Au fost raportate câteva cazuri izolate de reparație a reacțiilor cutanate severe în cazul readministrării de Trileptal. Pacienții care prezintă reacții cutanate la administrarea de Trileptal trebuie evaluați prompt și terapia cu Trileptal trebuie întreruptă imediat cu excepția cazului în care în mod clar erupția nu este asociată medicamentului. În cazul întreruperii tratamentului, trebuie avut în vedere înlocuirea Trileptal cu alte medicamente antiepileptice pentru a preveni apariția crizelor de abținere. Nu trebuie reluat tratamentul cu Trileptal în cazul pacienților ce au întrerupt tratamentul datorită unei reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3.).

Farmacogenomică

Există din ce în ce mai multe dovezi că alela HLA joacă un rol în apariția reacțiilor cutanate adverse la pacienții cu predispoziție.

*Asocierea cu HLA-B*1502*

Studiile retrospective la pacienții de origine chineză Han și de origine thailandeză au identificat o legătură strânsă între reacțiile cutanate SSJ/NET asociate cu administrarea carbamazepinei și prezența la acești pacienți a alelei antigenului leucocitar uman (HLA)-B*1502.

Deoarece structura chimică a oxcarbazepinei este similară cu cea a carbamazepinei, există posibilitatea ca pacienții care au alela HLA-B*1502 să prezinte, de asemenea, un risc crescut de apariție a reacțiilor cutanate SSJ/NET la administrarea oxcarbazepinei.

Frecvența alelei HLA-B*1502 variază între 2 și 12% la populația chineză Han, este de aproximativ 8% la populația thailandeză și se situează la un nivel de peste 15% la populația din Filipine și parte din populația din Malaezia. Frecvențe ale alelei de până la 2% și 6% au fost raportate în Coreea și India. Frecvența alelei HLA-B*1502 este neglijabilă la persoanele de origine europeană, câteva populații din Africa, populația indigenă din America de Sud și de Nord, populația hispanică și populația din Japonia (< 1%).

Frecvențele alelei menționate aici reprezintă procentajul de cromozomi din populația respectivă care sunt purtători ai acestei alele, și anume procentajul de pacienți purtători ai unei copii a alelei în minimum unul dintre cei doi cromozomi („frecvență purtător”) și care este aproape dublu față de frecvența alelei. Prin urmare, procentajul de pacienți care prezintă risc este aproape dublu față de valoarea care reprezintă frecvența alelei.

Testarea pentru a depista prezența alelei HLA-B*1502 trebuie avută în vedere la pacienți cu risc genetic, anterior inițierii tratamentului cu Trileptal (vezi mai jos *Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății*). Administrarea Trileptal trebuie evitată la pacienții testați care au fost depistați pozitivi pentru HLA-B*1502, dacă beneficiile nu depășesc clar riscurile. HLA-B*1502 poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea SSJ/NET la pacienții chinezi care iau alte medicamente anti-

epileptice (MAE) asociate cu SSJ/NET. Așadar, trebuie avută în vedere utilizarea altor medicamente asociate cu SSJ/NET la pacienții depistați pozitivi cu HLA-B*1502, când terapiile alternative sunt la fel de acceptabile. Selecția nu este, în general, recomandată la pacienți din populații în care prevalența HLA-B*1502 este redusă sau la utilizatorii de Trileptal pentru că riscul SSJ/NET este, în mare, limitat la primele câteva luni de terapie indiferent de situația HLA-B*1502.

*Asocierea cu HLA-A*3101*

Antigenul leucocitar uman (HLA)-A*3101 poate reprezenta un factor de risc pentru apariția reacțiilor adverse cutanate la medicament, cum sunt SSJ, NET, DRESS, AGEP și erupție cutanată maculopapulară.

Frecvența alelei HLA-A*3101 variază mult între populațiile de diverse etnii. Frecvența acestei alele este estimată între 2 și 5% din majoritatea populațiilor europene și se situează la aproximativ 1% din populația japoneză. Frecvența acestei alele este estimată la mai puțin de 5% la majoritatea populațiilor australiene, asiatice, africane și nord americane, cu unele excepții, când crește în intervalul 5-12%. Prevalența de peste 15% a fost estimată la unele grupuri etnice din America de Sud (Argentina și Brazilia), America de Nord (Navajo și Sioux din Statele Unite și Sonora Seri din Mexic) și sudul Indiei (Tamil Nadu) și este între 10% și 15% la alte etnii din regiunile menționate

Frecvențele alelei enumerate aici reprezintă procentajul de cromozomi din populația respectivă care sunt purtători ai alelei respective, și anume procentajul de pacienți purtători ai unei copii a alelei în minimum unul dintre cei doi cromozomi („frecvență purtător”) este aproape dublu față de frecvența alelei. Prin urmare, procentajul de pacienți care prezintă risc este aproape dublu față de valoarea care reprezintă frecvența alelei.

Unele date sugerează faptul că HLA-A*3101 este asociată cu un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cutanate induse de administrarea carbamazepinei, inclusiv SSJ, NET, erupții cutanate cauzate de medicament însoțite de eozinofilie (DRESS) sau pustuloză exantematoasă generalizată acută mai puțin severă (AGEP) și erupție maculopapulară.

Există date insuficiente pentru a se putea susține recomandarea de testare a prezenței HLA-A*3101 la pacienți, înainte de inițierea tratamentului cu oxcarbazepină. În general, selecția genetică nu este recomandată la utilizatorii de Trileptal, pentru că riscul apariției SSJ/NET, SGEP, DRESS și erupției cutanate maculopapulare este, în mare, limitat la primele câteva luni de terapie indiferent de situația HLA-A*3101.

Limitarea selecției genetice

Rezultatele selecției genetice nu trebuie să înlocuiască niciodată vigilența clinică adecvată și supravegherea pacienților. Mulți pacienți asiatici depistați pozitivi pentru HLA-B*1502 și tratați cu Trileptal nu vor dezvolta SSJ/NET, iar pacienții depistați negativi pentru HLA-B*1502 aparținând oricărei etnii pot dezvolta SSJ/NET. În mod similar, numeroși pacienți pozitivi pentru HLA-A*3101 și tratați cu Trileptal nu vor dezvolta SSJ, NET, DRESS, AGEP sau erupție cutanată maculopapulară, iar pacienții negativi pentru HLA-A*3101, de orice etnie, pot dezvolta aceste reacții cutanate adverse severe. Nu a fost studiat rolul celorlalți factori posibili în apariția și morbiditatea din cauza acestor reacții cutanate adverse severe, precum dozele de MAE, complianța, medicația concomitentă, comorbiditățile și nivelul monitorizării dermatologice

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Dacă se efectuează o testare pentru prezența HLA-B*1502, se recomandă „genotiparea HLA-B*1502” de înaltă rezoluție. Testul este pozitiv dacă sunt depistate una sau două alele HLA-B*1502 și este negativ dacă nu sunt depistate alele HLA-B*1502. În mod similar, dacă se efectuează o testare pentru prezența HLA-A*3101, se recomandă „genotiparea HLA-A*3101” de înaltă rezoluție. Testul este pozitiv dacă sunt depistate una sau două alele HLA-A*3101 și este negativ dacă nu sunt depistate alele HLA-B*3101.

Riscul agravării crizelor epileptice

A fost raportat riscul agravării crizelor epileptice la administrarea Trileptal. Riscul agravării crizelor epileptice este observat, în principal, la copii, dar poate apărea și la adulți. În cazul agravării crizelor epileptice, administrarea Trileptal trebuie întreruptă.

Hiponatremie

La 2,7% din pacienții tratați cu Trileptal au fost observate concentrații plasmatică ale sodiului mai mici de 125 mmol/l, de obicei asimptomatice și care nu necesită ajustarea terapiei. Experiența dobândită în urma studiilor clinice arată că natremia revine la valori normale atunci când doza de Trileptal este redusă, tratamentul este întrerupt sau pacientul este supus unor restricții (de exemplu, reducerea cantității de fluide ingerate).

La pacienții cu afecțiuni renale preexistente asociate cu natremie scăzută (de exemplu, sindrom de secreție inadecvată de ADH) sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad concentrația plasmatică a sodiului (de exemplu diuretice, desmopresina) cât și cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, indometacin), concentrațiile plasmatică ale sodiului trebuie monitorizate înaintea începerii terapiei. După aceea, concentrațiile plasmatică ale sodiului trebuie determinate după aproximativ două săptămâni și apoi la intervale lunare, în primele 3 luni de terapie sau în funcție de nevoile clinice. Acești factori de risc trebuie avuți în vedere mai ales în cazul pacienților vârstnici. Pentru pacienții aflați sub tratament cu Trileptal, la începerea tratamentului cu medicamente care scad natremia, trebuie urmată aceeași abordare în ceea ce privește verificările acestui parametru fiziologic. În general, dacă apar simptome clinice sugestive de hiponatremie în timpul tratamentului cu Trileptal (vezi pct. 4.8.), trebuie luată în considerare monitorizarea natremiei. În cazul altor categorii de pacienți, determinarea natremiei se poate face în cadrul testărilor paraclinice de rutină.

Tuturor pacienților cu afectare a funcției cardiace și insuficiență cardiacă secundară trebuie să li se determine în mod regulat greutatea, pentru a se determina apariția retenției de fluide. În cazul retenției de fluide sau al agravării afecțiunii cardiace, trebuie verificată concentrația plasmatică a sodiului. Dacă se constată hiponatremia, scăderea ingestiei de lichide este o importantă măsură compensatorie. Deoarece oxcarbazepina poate conduce, foarte rar, la afectarea conducerii cardiace, pacienții cu tulburări de conducere preexistente (de ex. bloc atrio-ventricular, aritmii) trebuie să fie atent monitorizați.

Hipotiroidism

Hipotiroidismul este o reacție adversă foarte rară a oxcarbazepinei. Având în vedere importanța hormonilor tiroidieni în dezvoltarea copiilor după naștere, se recomandă efectuarea unui test al funcției tiroidiene înainte de începerea terapiei cu Trileptal la copii. Se recomandă monitorizarea funcției tiroidei la copii, în timpul terapiei cu Trileptal.

Funcția hepatică

Au fost raportate cazuri foarte rare de hepatită, care în majoritatea cazurilor s-au rezolvat favorabil. Când este suspectat un eveniment hepatic, trebuie evaluată funcția hepatică și luată în considerare întreruperea administrării de Trileptal. Trebuie avută grijă la administrarea tratamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5).

Funcția renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei sub 30 mL/min), trebuie avută grijă în timpul tratamentului cu Trileptal, mai ales în privința dozei inițiale și la creșterea dozei (vezi pct. 4.2 și 5).

Efecte hematologice

S-au observat la pacienții cărora li s-a administrat Trileptal, după punerea pe piață, rapoarte foarte rare de agranulocitoză, anemie aplastică și pancitopenie. (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului dacă apare orice indiciu al unei depresii medulare semnificative.

Interacțiuni

Contraceptive hormonale

Pacientele de vârstă fertilă trebuie avertizate că utilizarea concomitentă de Trileptal cu contraceptive hormonale poate afecta eficacitatea acestui tip de contracepție (vezi pct. 4.5.). În timpul administrării de Trileptal se recomandă utilizarea unor metode de contracepție adiționale, non-hormonale.

Alcool etilic

Se recomandă precauție în cazul consumului de alcool etilic concomitent cu administrarea de Trileptal, datorită unui posibil efect sedativ aditiv.

Efecte în cazul întreruperii tratamentului

Ca și în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea administrării de Trileptal trebuie făcută progresiv, pentru a minimaliza potențialul de creștere a frecvenței crizelor convulsive.

Comportament suicidar

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca oxcarbazepina să prezinte un risc crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

S-a demonstrat că în cazul administrării de carbamazepină la persoanele de origine Thai și chineză Han, există o legătură strânsă între prezența HLA-B* 1502 la aceste populații și riscul dezvoltării de reacții cutanate severe, cunoscute sub numele de sindrom Steven-Johnson (SSJ). Ori de câte ori este posibil, înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, aceste persoane trebuie testate în vederea depistării acestor alele. În cazul unui test pozitiv, tratamentul cu carbamazepina nu trebuie început decât dacă nu există altă alternativă terapeutică. Pacienții la care testul pentru HLA-B* 1502 este negativ prezintă risc mic de apariție a SSJ, deși, foarte rar, reacțiile pot, totuși, surveni.

Din cauza absenței datelor, nu se cunoaște cu claritate dacă toate persoanele de origine sud-est asiatică prezintă acest risc.

S-a demonstrat, la populația caucaziană, faptul că prezența alelelor HLA-B* 1502 nu se asociază cu apariția SSJ.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inducția enzimatică

Oxcarbazepina și metabolitul ei farmacologic activ (derivatul monohidroxi, DMH) sunt slab inductori *in vitro* și *in vivo*, ai enzimelor CYP3A4 și CYP3A5 ale citocromului P450, responsabile pentru metabolizarea unui număr mare de medicamente, de exemplu, imunosupresoare (ex. ciclosporina, tacrolimus), contraceptive orale (vezi mai jos) și alte medicamente antiepileptice (de exemplu, carbamazepina), rezultând o concentrație plasmatică mai mică a acestor medicamente (vezi tabelul următor ce rezumă interacțiunile cu alte medicamente antiepileptice).

In vitro, oxcarbazepina și DMH sunt inductori slabi al UDP-glucuronil transferazei (efectele asupra enzimelor specifice din această clasă sunt necunoscute). Astfel, *in vivo*, oxcarbazepina și DMH pot avea un mic efect inductor asupra metabolismului medicamentelor care sunt eliminate în principal prin conjugare cu ajutorul UDP-glucuronil transferazelor. În cazul inițierii tratamentului cu Trileptal sau în cazul modificării dozelor, poate dura 2 până la 3 săptămâni până la atingerea unui nou grad de inducție.

În cazul întreruperii tratamentului cu Trileptal, poate fi necesară o reducere a dozei din medicația administrată concomitent, iar aceasta trebuie decisă în urma monitorizării clinice și/sau a concentrațiilor plasmatică. Probabil inducția va scădea treptat pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni după întrerupere.

Contraceptive hormonale

S-a demonstrat că Trileptal prezintă o influență asupra celor două componente ale unui contraceptiv oral, etinilestradiol (EE) și levonorgestrel (LNG). Valorile medii ale ASC ale EE și LNG au scăzut cu 48-52% și respectiv 32-52%. Astfel, utilizarea concomitentă de Trileptal cu contraceptive hormonale

poate conduce la ineficiența acestor contraceptive (vezi pct. 4.4.). Trebuie utilizată altă metodă adecvată de contracepție.

Inhibiția enzimatică

Oxcarbazepina și DMH inhibă CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni în timpul co-administrării de doze mari de Trileptal cu alte medicamente ce sunt metabolizate în principal de către CYP2C19 (ex. fenitoina). Concentrațiile plasmatice ale fenitoinii cresc cu până la 40% în cazul administrării de Trileptal în doze mai mari de 1200 mg/zi (vezi tabelul următor ce rezumă interacțiunile cu alte anticonvulsivante). În acest caz, poate fi necesară o scădere a fenitoinii co-administrate (vezi pct. 4.2.).

Medicamente antiepileptice

Au fost evaluate în studii clinice potențiale interacțiuni între Trileptal și alte medicamente antiepileptice. Efectul acestor interacțiuni asupra valorilor medii ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și a C_{min} sunt cuprinse în tabelul următor.

Rezumatul interacțiunilor medicamentelor antiepileptice cu Trileptal

Medicament antiepileptic co-administrat	Influența Trileptal asupra concentrației medicamentului antiepileptic	Influența medicamentului antiepileptic asupra concentrației DMH
Carbamazepina	0-22% scădere (30% creștere a carbamazepin-epoxidului)	40% scădere
Clobazam	Nestudiat	Fără influență
Felbamat	Nestudiat	Fără influență
Fenobarbitonă		30-31% scădere
Fenitoină	14-15% creștere	29-35% scădere
Acid valproic	0-40% creștere	0-18% scădere
Lamotrigin	Fără influență	Fără influență
	Fără influență	

* Rezultatele preliminare indică faptul că oxcarbazepina poate scădea concentrațiile lamotriginului, un amănunt posibil important în cazul copiilor, dar posibila interacțiune a oxcarbazepinei pare a fi mai redusă decât cea observată în cazul administrării concomitente a medicamentelor inductoare enzimatică (carbamazepina, fenobarbitonă și fenitoină).

La adult, inductorii puternici ai enzimelor citocromului P450 (de exemplu, carbamazepina, fenitoina și fenobarbitonă) au dovedit că scad concentrațiile plasmatice ale DMH (29-40%); la copii cu vârsta de 4 până la 12 ani, clearance-ul DMH este crescut cu aproximativ 35%, comparativ cu monoterapia, atunci când se administrează un medicament antiepileptic inductor al uneia din cele trei enzime. Terapia concomitentă cu Trileptal și lamotrigin a fost asociată cu un risc crescut al reacțiilor adverse (greață, somnolență, amețeală și durere de cap). În cazul în care concomitent administrării de Trileptal sunt administrate unul sau mai multe medicamente antiepileptice, trebuie avut în vedere o atentă ajustare a dozelor și/sau monitorizare a concentrațiilor plasmatice, în funcție de fiecare caz în parte, în special la pacienții pediatrici tratați concomitent cu lamotrigin.

Nu s-a observat autoinducție în cazul tratamentului cu Trileptal.

Interacțiuni cu alte medicamente

Cimetidina, eritromicina, viloxazina, warfarina și dextropropoxifenul nu au nici un efect asupra farmacocineticii DMH.

Teoretic, este posibilă interacțiunea dintre oxcarbazepină și IMAO datorită similitudinilor structurale ale oxcarbazepinei cu antidepressivele triciclice.

Pacienții aflați în tratament cu antidepressive triciclice au fost incluși în studii clinice și nu s-au observat interacțiuni relevante clinic.

Administrarea concomitentă a litiului cu oxcarbazepină poate determina creșterea neurotoxicității.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscuri asociate epilepsiei și medicamentelor antiepileptice în general:

Se cunoaște că urmașii femeilor cu epilepsie prezintă tendința de a suferi tulburări de dezvoltare, inclusiv malformații. S-a observat că la urmașii femeilor cu epilepsie frecvența apariției malformațiilor este de două până la trei ori mai mare decât frecvența apariției în general, de aproximativ 3%. În cadrul grupului tratat, s-a observat o creștere a numărului malformațiilor în cazul politerapiei, totuși, nu a fost determinat gradul în care este responsabil tratamentul și/sau boala. Cele mai frecvente malformații congenitale observate la administrarea terapiei cu oxcarbazepină au fost defect septal ventricular, defect septal atrioventricular, despicături velopalatină și labială, sindrom Down, displazie de șold (unilaterală și bilaterale), scleroză tuberoasă și malformație congenitală a urechii. Pe baza datelor din registrul de sarcini din America de Nord, rata apariției malformațiilor congenitale majore, definită ca anomalie structurală de importanță chirurgicală, medicală sau cosmetică, diagnosticată în 12 săptămâni de la naștere, a fost de 2,0% (Î 95% 0,6 până la 5,1%) dintre mamele expuse la monoterapie cu oxcarbazepină în primul trimestru. Comparând femeile gravide care nu au fost expuse la niciun medicament antiepileptic, raportul de risc (RR) al anomaliilor congenitale la femeile gravide cărora li s-a administrat oxcarbazepină este (RR) 1,6, Î 95% 0,46 la 5,7.

În plus, terapia antiepileptică eficientă nu trebuie întreruptă, deoarece agravarea bolii este în detrimentul atât al mamei cât și al fătului.

Riscuri asociate oxcarbazepinei:

Datele clinice privind expunerea în timpul sarcinii sunt încă insuficiente pentru a determina potențialul teratogen al oxcarbazepinei.

Luată în considerare următoarele informații:

- Dacă femeile cărora li se administrează Trileptal rămân însărcinate sau intenționează să rămână însărcinate, trebuie reevaluată atent utilizarea acestui produs cel puțin în timpul primelor trei luni de sarcină.
- Trebuie administrate dozele eficiente minime și trebuie preferată monoterapia, de câte ori este posibilă.
- Pacienții trebuie informați cu privire la posibilitatea unui risc crescut de malformații și trebuie să li se ofere posibilitatea efectuării investigațiilor antenatale.
- În timpul sarcinii, tratamentul antiepileptic eficient nu trebuie întrerupt deoarece agravarea bolii este în detrimentul atât al mamei cât și al fătului.

Monitorizare și prevenire:

Medicamentele antiepileptice pot contribui la apariția deficitului de acid folic, o posibilă cauză ce contribuie la apariția malformațiilor fetale. Administrarea suplimentară de acid folic se recomandă atât înainte cât și în timpul sarcinii. Deoarece nu s-a dovedit eficacitatea acestei suplimentări, trebuie oferită posibilitatea unei investigații antenatale chiar și pacientelor ce primesc suplimentar acid folic.

Din cauza modificărilor fiziologice care apar în timpul sarcinii, concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ oxcarbazepină, derivat 10-monohidroxi (DMH), pot scădea treptat pe durata sarcinii. Se recomandă ca răspunsul clinic să fie monitorizat cu atenție la femeile cărora li se administrează tratament cu Trileptal pe durata sarcinii, iar stabilirea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale DMH trebuie avută în vedere pentru a asigura menținerea controlului adecvat al crizelor pe întreaga durată a sarcinii (vezi pct. 4.2 și 5).. Concentrațiile plasmatice DMH post-partum pot fi, de

asemenea, avute în vedere pentru a fi monitorizate, mai ales în cazul în care doza de medicație a fost mărită în timpul sarcinii.

Nou născuți:

S-au raportat tulburări de sângerare la nou născuți, determinate de agenții antiepileptici. Ca măsură de precauție, poate fi administrată vitamina K₁, atât în ultimele săptămâni de sarcină, cât și nou născutului.

Femei cu potențial fertil și măsuri contraceptive

Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se recomande utilizarea de contraceptive extrem de eficiente (preferabil, nehormonale; de exemplu, implanturi intrauterine) în timpul tratamentului cu Trileptal. Trileptal poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor orale care conțin etinilestradiol (EE) și levonorgestrel (LNG) (vezi pct. 4.4 și pct 4.5).

Alăptarea

Oxcarbazepina și metabolitul ei activ (DMH) sunt excretate în laptele matern uman. Pentru ambele a fost găsit un raport al concentrației lapte/plasmă de 0,5. Efectele asupra sugarului expus la Trileptal, pe această cale sunt necunoscute. De aceea, Trileptal nu trebuie folosit pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om.

La șobolani, fertilitatea ambelor sexe a fost neafectată de oxcarbazepină sau DMH, la doze orale de până la 150, respectiv 450 mg/kg și zi. Cu toate acestea, la femelele de animale, la administrarea celei mai mari doze de DMH, s-a observat întreruperea ciclicității estrului și scăderea numărului de corpi luteali, implantărilor și embrionilor vii.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La administrarea Trileptal au fost raportate reacții adverse precum amețeli și somnolență, ataxie, diplopie, vedere încețoșată, tulburări vizuale, hiponatremie și nivel scăzut al conștienței (pentru o listă completă a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.8), mai ales la începutul tratamentului sau în legătură cu ajustările dozei (mai frecvent în timpul creșterii dozei). Prin urmare, pacienții trebuie să aibă grijă la conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt somnolență, durere de cap, amețeală, diplopie, greață, vărsături și oboseală, ce apar la mai mult de 10% din pacienți.

În studiile clinice, reacțiile adverse au fost, în general, ușoare până la moderate ca severitate și tranzitorii și au apărut, cu preponderență, la începerea tratamentului.

Analiza profilului reacțiilor adverse pe sisteme ale organismului se bazează pe evenimentele adverse observate în studiile clinice evaluate ca legate de Trileptal. În plus, au fost luate în considerare rapoartele semnificative clinic asupra evenimentelor adverse din programele cu pacienți identificați și experiența după punerea pe piață.

Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse provenite din studii clinice

Reacțiile adverse provenite din studii clinice (Tabelul 2) sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente raportate mai întâi. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria frecvenței pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabel 2 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	leucopenie
Foarte rare	supresie medulară, anemie aplastică, agranulocitoză, pancitopenie, trombocitopenie, neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	reacții anafilactice, hipersensibilitate (inclusiv hipersensibilitate multi-organ) caracterizată prin simptome precum erupții cutanate, febră. Alte organe sau sisteme pot fi afectate, cum sunt sângele sau sistemul limfatic (de exemplu, eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, limfadenopatie, splenomegalie), ficat (de exemplu, hepatită, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice), mușchi și articulații (de exemplu, tumefierea articulațiilor, mialgie, artralgi), sistem nervos (de exemplu, encefalopatie hepatică), rinichi (de exemplu, insuficiență renală, nefrită interstițială, proteinurie), plămâni (de exemplu, edem pulmonar, astm, bronhospasm, boală pulmonară interstițială dispnee), edem angioneurotic
Tulburări endocrine	
Foarte rare	hipotiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	hiponatraemie
Foarte rare	hiponatriemie asociată cu semne și simptome cum sunt crizele convulsive, encefalopatie, afectare a nivelului de conștiență, confuzie (pentru alte reacții adverse vezi, de asemenea sistemul nervos central), tulburări de vedere (de exemplu, vedere încetoșată) vărsături, greață, deficit de acid folic
Tulburări psihice	
Frecvente	agitație (de exemplu, nervozitate), labilitate afectivă, stare confuzională, depresie, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	somnolență, cefalee, amețeli
Frecvente	ataxie, tremor, nistagmus, tulburări de atenție, amnezie
Tulburări oculare	
Foarte frecvente	diplopie
Frecvente	vedere încetoșată , tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	vertij
Tulburări cardiace	
Foarte rare	bloc atrioventricular, aritmie
Tulburări vasculare	
Foarte rare	hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	vărsături, greață,
Frecvente	diaree, durere abdominală, constipație
Foarte rare	pancreatită și/sau creșterea lipazei și/ sau amilazei
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare	hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie, alopecie, acnee
Frecvente	urticarie
Foarte rare	sindrom Stevens-Johnson, necroză epidermică toxică (sindrom Lyell), angioedem, eritem polimorf (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice	
Foarte rare	lupus eritematos sistemic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	astenie
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline
Foarte rare	creșterea amilazemiei, creșterea lipazemiei

† Foarte rar, în timpul utilizării Trileptal, poate să apară hiponatremia semnificativă clinic (sodiu < 125 mmol/l). De regulă, apare în primele 3 luni de tratament cu Trileptal, deși au fost pacienți la care concentrația plasmatică de sodiu a fost pentru prima dată < 125 mmol/l la mai mult de 1 an de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4.).

Reacții adverse provenite din raportări spontane și cazuri din literatura de specialitate (cu frecvență necunoscută)

Următoarele reacții adverse au fost derivate din experiența de după punerea pe piață aferentă administrării Trileptal prin raportări spontane ale cazurilor și cazuri din literatura de specialitate. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar, de către o populație de dimensiuni incerte, nu este posibil să se estimeze în mod corect frecvența acestora, fiind clasificate „cu frecvență necunoscută”. Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări metabolice și de nutriție

Sindromul de secreție inadecvată de ADH, cu semne și simptome de letargie, greață, amețeli, scădere a osmolalității plasmatică (sanguine), vărsături, cefalee, stare de confuzie sau alte semne și simptome neurologice.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Erupții cutanate determinate de administrarea de medicamente, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP).

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Cădere.

Tulburări ale sistemului nervos

Tulburări de vorbire (inclusiv disartrie); mai frecvente în timpul creșterii dozei de Trileptal.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Au fost raportate cazuri de reducere a densității osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții cărora li se administrează tratament pe termen lung cu Trileptal. Nu a fost identificat mecanismul prin care Trileptal afectează metabolismul osos.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9. Supradozaj

S-au raportat cazuri izolate de supradozaj. Doza maximă administrată a fost de aproximativ 48000 mg.

Semne și simptome

Tulburări ale echilibrului electrolitic și de fluide: hiponatremie.

Tulburări oculare: diplopie, mioză, vedere încețoșată.

Tulburări gastrointestinale: greață, vărsături, hiperkinezie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate.

Investigații diagnostice: depresie a ritmului respirator, prelungirea intervalului QTc.

Tulburări ale sistemului nervos: somnolență, amețeli, ataxie, nistagmus, tremor, tulburări de coordonare (coordonare anormală), convulsii, cefalee, comă, pierderea cunoștinței, diskinezie.

Tulburări psihice: agresivitate, agitație, stare confuzională.

Tulburări vasculare: hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: dispnee.

Tratament

Nu există un antidot specific. Tratamentul simptomatic și de susținere trebuie administrat în mod corespunzător. Poate fi luată în considerare îndepărtarea medicamentului prin lavaj gastric și/sau inactivare prin administrarea de cărbune activat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF02.

Mecanism de acțiune

Activitatea farmacologică a oxcarbazepinei este exercitată în principal prin intermediul unui metabolit (DMH) (vezi pct. 5.2). Mecanismul de acțiune al oxcarbazepinei și a DMH este presupus a se baza în principal pe blocarea canalelor de sodiu (voltaj sensibile) rezultând astfel stabilizarea membranelor neuronale hiperexcitate, inhibarea descărcărilor neuronale repetitive și diminuarea propagării impulsurilor sinaptice. În plus, creșterea conductanței potasiului și modularea activității canalelor de calciu activate la voltaj înalt, poate contribui, de asemenea, la efectele anticonvulsivante. Nu s-au găsit interacțiuni semnificative cu neurotransmițătorul cerebral sau cu situsurile de legare a modulatorilor de la nivelul receptorului.

Oxcarbazepina și metabolitul ei activ (DMH) sunt anticonvulsivante eficiente la animale. Ele au protejat rozătoarele împotriva crizelor convulsive tonico-clonice generalizate și, într-un grad mai mic, a crizelor clonice, și au eliminat sau au redus frecvența crizelor parțiale recurente cronice, la maimuțele *Rhesus*, cu implanturi de aluminiu. Nu s-a observat toleranță (adică atenuarea activității anticonvulsivante) împotriva crizelor tonico-clonice, atunci când șoarecii și șobolanii au fost tratați zilnic timp de 5 zile sau respectiv 4 săptămâni, cu oxcarbazepină sau DMH.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală de Trileptal comprimate, oxcarbazepina este absorbită complet și este intens metabolizată, rezultând metabolitul său farmacologic activ (DMH).

După administrarea unei doze unice de 600 mg Trileptal comprimate, la voluntarii de sex masculin sănătoși, a jeun, valoarea medie a C_{max} a DMH a fost 34 $\mu\text{mol/l}$, cu un corespondent t_{max} median de 4,5 ore.

Într-un studiu aport/eliminare, efectuat la om, numai 2% din radioactivitatea totală din plasmă s-a datorat oxcarbazepinei netransformate, aproximativ 70% datorită DMH, iar restul a fost atribuit unor metaboliți secundari minori care au fost eliminați rapid.

Alimentele nu afectează viteza și proporția absorbției oxcarbazepinei, de aceea, Trileptal poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al DMH este de 49 litri.

Aproximativ 40% din DMH este legat de proteinele plasmaticе, predominant de albumină. Legarea a fost independentă de concentrația plasmatică, în intervalul relevant terapeutic. Oxcarbazepina și DMH nu se leagă de alfa 1-acid glicoproteină

Oxcarbazepina și metabolitul sau activ (DMH) traversează placenta. Concentrațiile plasmaticе de DMH neonatale și matеrne au fost similare într-un caz.

Metabolizare

Oxcarbazepina este rapid metabolizată în ficat, de către enzimele citoplasmaticе, la DMH, care este principalul responsabil pentru efectul farmacologic al Trileptal. DMH este metabolizat ulterior prin conjugare cu acidul glucuronic. Cantități mici (4% din doză) sunt oxidate la metabolitul farmacologic inactiv (derivatul 10,11-dihidroxi,DHD).

Eliminare

Oxcarbazepina este eliminată din organism mai ales sub formă de metaboliți, care sunt excretați predominant renal. Peste 95% din doză apare în urină, cu mai puțin de 1% sub formă de oxcarbazepină nemetabolizată. Excreția în fecale reprezintă mai puțin de 4% din doza administrată. Aproximativ 80% din doză este excretată în urină, fie sub formă de glucuronide ale DMH (49%) fie ca DMH nemodificat (27%), în timp ce metabolitul inactiv DHD reprezintă aproximativ 3%, iar conjugății oxcarbazepinei reprezintă 13% din doză.

Oxcarbazepina este rapid eliminată din plasmă, cu valori ale timpului de înjumătățire plasmatică între 1,3 și 2,3 ore. În contrast, timpul plasmatic de înjumătățire al DMH are o medie de $9,3 \pm 1,8$ ore.

Liniaritate/non-liniaritate

Concentrațiile plasmaticе la starea de echilibru ale DMH sunt atinse în 2-3 zile, la pacienții la care Trileptal este administrat de două ori pe zi. La starea de echilibru, farmacocinetica DMH este liniară și arată o proporționalitate a dozei pentru doze situate în intervalul 300-2400 mg/zi.

Categorii speciale de populație

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea oxcarbazepinei și DMH au fost evaluate la voluntari sănătoși și subiecți cu insuficiență hepatică, după o doză orală unică de 900 mg. Disfuncția hepatică ușoară spre moderată, nu a afectat farmacocinetica oxcarbazepinei și a DMH. Trileptal nu a fost studiat la pacienți cu disfuncție hepatică severă.

Insuficiență renală

Există o corelație lineară între clearance-ul creatininei și clearance-ul renal al DMH. Când Trileptal se administrează în doză unică de 300 mg, la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei < 30 ml/min) timpul de înjumătățire prin eliminare al DMH se prelungește cu 60%-90% (16 la 19 ore) cu o creștere de două ori a valorilor ASC, comparativ cu adulții cu funcție renală normală (10 ore).

Copii

Farmacocinetica Trileptal a fost determinată în studii clinice la populația pediatrică la administrarea unor doze de Trileptal cuprinse în intervalul 10-60 mg/kg/zi. Clearance-ul DMH ajustat în funcție de greutate scade odată cu creșterea vârstei și greutateii, apropiindu-se de cel al adulților. Media clearance-ului ajustat în funcție de greutate la copii cu vârsta de 4 până la 12 ani este cu aproximativ 40% mai mare decât cel al adulților. Astfel, se așteaptă ca expunerea DMH la copii să fie aproximativ 2/3 din cea a adulților tratați cu o doză similară, ajustată în funcție de greutate. Odată cu creșterea greutateii, la pacienții cu vârsta de 13 ani sau mai mare, se așteaptă ca clearance-ul DMH ajustat în funcție de greutate să ajungă la valorile pentru adulți.

Sarcina

Din cauza modificărilor fiziologice care apar în timpul sarcinii, concentrațiile plasmatice ale DMH pot scădea treptat pe durata sarcinii (vezi pct. 4.2 și 4.6).

Vârstnici

În urma administrării unei doze unice (300 mg) și a unor doze multiple de (600 mg pe zi) de Trileptal, la voluntarii vârstnici (cu vârste cuprinse între 60-82 ani), valorile maxime ale concentrațiilor plasmatice și ale ASC ale DMH au fost cu 30%-60% mai mari decât la voluntarii tineri (18-32 ani). Compararea valorilor clearance-ului creatininei la voluntarii tineri și vârstnici, arată că diferența în clearance-ul creatininei este datorată reducerilor legate de vârstă. Nu sunt necesare recomandări speciale legate de doză, deoarece dozele terapeutice sunt ajustate individual.

Sex

Nu s-au observat diferențe farmacocinetice în ceea ce privește sexul, la copii, adulți sau la vârstnici.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele preclinice având la bază studii cu oxcarbazepina și metabolitul său farmacologic activ monohidroxi derivat (DMH), cu doze toxice repetate, de siguranță și de genotoxicitate, nu indică riscuri deosebite la om.

Imunotoxicitate

Testele de imunostimulare efectuate la șoareci au arătat că DMH (și, într-o măsură mai mică, oxcarbazepina), poate induce hipersensibilitate întârziată.

Toxicitatea funcției de reproducere

Studiile standard privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la rozătoare și iepuri au relevat efecte cum sunt creșterea incidenței mortalității embrionare și fetale și/sau unele întârzieri în creșterea pre- și/sau postnatală a urmașilor, la concentrații materne toxice. A existat o creștere a malformațiilor fetale, la șobolani, într-unul din cele opt studii de toxicitate embrionară și fetală, care au fost efectuate fie cu oxcarbazepină, fie cu DMH, la doze, care au fost, de asemenea, toxice pentru mamă (vezi secțiunea 4.6). Dovezile totale provenind de la studii la animale indică faptul că oxcarbazepina are un potențial teratogen minor la administrarea de doze relevante la om. Cu toate acestea, studiile la animale au fost insuficiente pentru a exclude un efect teratogen al oxcarbazepinei.

Mutagenitate

Oxcarbazepina a crescut frecvența apariției mutațiilor în cadrul unui test Ames *in vitro* în absența activării metabolice la una din cinci tulpini bacteriene. Oxcarbazepina și DMH au determinat creșteri ale aberațiilor cromozomiale și/sau poliploidiei în testul *in vitro* pe ovare de hamster chinezesc în absența activării metabolice. DMH a fost negativ în testul Ames. Nu s-a identificat activitate mutagenă sau clastogenă la administrarea oxcarbazepinei sau DMH la nivelul celulelor V79 de hamster

chinezesc *in vitro*. Pentru oxcarbazepina și DMH s-au obținut rezultate negative pentru efecte clastogene sau aneugene (formare de micronuclei) în cadrul unui test *in vivo* pe măduvă de șobolan.

Carcinogenitate

În studiile de carcinogeneză efectuate, la animalele tratate au apărut tumori hepatice (șobolani și șoareci), testiculare și ale celulei granulare ale tractului genital feminin (șobolani). Apariția tumorilor hepatice a fost cel mai probabil o consecință a inducției enzimelor microzomale hepatice; efectul inductiv, care deși nu poate fi exclus, este slab sau absent la pacienții tratați cu Trileptal. Este posibil ca tumorile testiculare să fi fost induse de concentrațiile crescute de hormon luteinizant. Datorită absenței acestei creșteri la om, aceste tumori sunt considerate a fi fără relevanță clinică. O creștere corelată cu doza în incidența tumorilor celulei granulare ale tractului genital feminin (col uterin și vagin) a fost observată în studiul de carcinogenitate cu DMH efectuat la șobolan. Aceste efecte au apărut la nivele de expunere comparabile cu expunerea clinică anticipată. Mecanismul pentru apariția acestor tumori nu a fost complet elucidat, dar poate fi asociat cu valori crescute ale estradiolului la șobolan. Relevanța clinică a acestor tumori este neclară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Trileptal 300 mg

Nucleu:

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Crospovidonă

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Film:

Hipromeloză

Macrogol 8000

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Trileptal 600 mg

Nucleu:

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Crospovidonă

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Film:

Hipromeloză

Talc,

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 4000

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid negru de fer (E 172)

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 5 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 10 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 20 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 50 blistere din PVC/PE/PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9041/2016/01-02-03-04-05
9042/2016/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016.