KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİLEPTAL® 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet etkin madde olarak:

- 600 mg okskarbazepin (10,11-Dihidro-10-okso-5H-dibenz [b,f]azepin-5-karboksamid) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Açık pembe, oval, hafif bikonveks, bir yüzde "TF/TF", diğer yüzde "CG/CG" baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRİLEPTAL, erişkinler ve 1 aylıktan büyük çocuklarda kısmi nöbetlerin (basit, kompleks ve ikincil olarak yaygın nöbetlere dönüşen kısmi nöbetlerin alt tipleri dahil) ve yaygın tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde endikedir.

TRİLEPTAL, birinci basamak antiepileptik ilaç olarak monoterapide veya adjuvan tedavide (destekleyici) olarak endikedir.

TRİLEPTAL, nöbet kontrolünde mevcut tedavinin yetersiz kaldığı durumda diğer antiepileptik ilaçların yerine kullanılabilir (bkz. "Bölüm 5.1. Farmakodinamik Özellikler", Klinik çalışmalar).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

TRİLEPTAL monoterapi şeklinde veya diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanılmaya uygundur. Monoterapi ve destekleyici tedavide TRİLEPTAL ile tedaviye ikiye bölünmüş şekilde verilen klinik olarak etkili dozla başlanır. Hastanın klinik yanıtına bağlı olarak doz artırılabilir. Diğer ilaçların yerine TRİLEPTAL kullanılacağı zaman, TRİLEPTAL tedavisine başlanması ile beraber, alınan diğer antiepileptik ilaçların dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Adjuvan tedavide, hastanın toplam antiepileptik ilaç yükü artacağından, birlikte alınan diğer antiepileptik ilacın/ilaçların dozunu azaltmak ve/veya TRİLEPTAL dozunu daha yavaş artırmak gerekebilir (Bkz. "Bölüm 4.5. Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri").

Trileptal yiyecek ile beraber veya aç karnına alınabilir.

Monoterapi

TRİLEPTAL'e günde 600 mg' lık (çocuklar için 8-10 mg/kg/gün) doz ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. İyi terapötik etkiler günde 600 mg ve 2.400 mg arasındaki dozlarda görülmektedir. Klinik olarak uygunsa, arzu edilen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç

dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günlük en fazla 600 mg'a kadar ek artışlarla doz artırılabilir. Kontrollü hastane ortamında, 48 saat içinde günde 2.400 mg' a kadar ulaşan doz artışı sağlanmıştır.

Adjuvan (Destekleyici) tedavi

TRİLEPTAL'e günde 600 mg' lık doz (8-10 mg/kg) ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. İyi terapötik etkiler günde 600 mg ve 2.400 mg arasındaki dozlarda görülmektedir. Klinik olarak uygunsa, arzu edilen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç dozundan itibaren haftalık aralıklarla en fazla 600 mg/gün'e kadar ek artışlarla doz artırılabilir.

Klinik çalışmalarda, 2.400 mg/gün üzerindeki dozlar henüz sistematik olarak çalışılmamıştır.

Günde 4200 mg' a kadar doz uygulaması ile ilgili deneyim kısıtlıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Okskarbazepin aç veya tok karna kullanılabilir. Gerek monoterapide gerekse diğer anti-epileptik ilaçlarla kombine edildiğinde, günde iki kez kullanılır. Doz, hastanın klinik yanıtına göre artırılabilir. Okskarbazepin tedavisi sırasında plazma okskarbazepin düzeyinin izlenmesi gerekmez.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Tabletler çentiklidir ve hastaların tableti yutmalarını daha kolay hale getirmek için iki eşit parçaya bölünebilir. Tableti yutamayan küçük çocuklara veya tablet ile gerekli dozun verilemediği durumlarda, TRİLEPTAL Oral Süspansiyon verilebilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciger yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 30 ml / dakikadan düşük) hastalarda TRİLEPTAL tedavisine normal başlangıç dozunun yarısı (300 mg / gün) ile başlanmalı ve istenen klinik yanıtı elde etmek için doz yavaşça artırılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik Özellikler).

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. TRİLEPTAL'in şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmasına ilişkin klinik deneyim yoktur, bundan dolayı şiddetli yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılırken önlem alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik Özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

Monoterapi ve adjuvan (destekleyici) tedavide, TRİLEPTAL'e günde 8-10 mg/kg doz ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. Pediyatrik hastalarda (3 ila 17 yaşlarında) yapılan, amacın 46 mg/kg hedef günlük doza ulaşmak olduğu bir adjuvan tedavi çalışmasında, ortanca günlük doz, 6 ila 51 mg/kg aralığında 31 mg/kg olmuştur. Pediyatrik hastalarda (4 yaşından küçük) yapılan, amacın 60 mg/kg hedef günlük doza ulaşmak olduğu bir adjuvan tedavi çalışmasında, hastaların % 56'sında en az 55 mg/kg/gün olan nihai doza ulaşılmıştır. Klinik açıdan uygunsa, istenen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç dozundan itibaren haftalık aralıklarla en fazla 10 mg/kg/gün'e kadar ek artışlarla doz en fazla 60 mg/kg/gün'e çıkarılabilir. (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik Özellikler).

Monoterapide ve adjuvan tedavide, klerens (L/saat/kg) vücut ağırlığına göre normalize edildiğinde, yaş ile azaldığından, 4 yaşından küçük çocuklar yetişkinlere göre vücut ağırlığı başına iki katı okskarbazepin dozuna ihtiyaç duyabilirler; 4 ila 12 yaşlarındaki çocuklar ise yetişkinlere göre vücut ağırlığı başına % 50 daha fazla okskarbazepine ihtiyaç duyabilirler. (Bkz.5.2. Farmakokinetik özellikler).

Yaşça büyük çocuklarınki ile kıyaslandığında, vücut ağırlığına göre normalize edilmiş klerens üzerinde antiepileptik ilaçların enzim indükleyici etkisi, 4 yaşından küçük çocuklar için daha yüksek görünmektedir. Enzim indükleyici etkisi olmayan antiepileptik ilaçlar ile kombine tedavilere ve monoterapiye kıyasla, enzim indükleyici etkisi olan antiepileptik ilaçlar ile adjuvan tedavi alan 4 yaşından küçük çocuklar için, vücut ağırlığı başına yaklaşık % 60 daha fazla okskarbazepin verilmesi gerekebilir. Enzim indükleyici antiepileptik ilaçlar ile tedavi gören, yaşça daha büyük çocuklar için, monoterapi alan ya da enzim indükleyici olmayan ilaçlara eklenerek tedavi edilenlere göre daha düşük oranda doz artışı gerekebilir.

TRİLEPTAL'in 2 yaşından küçük çocuklarda kontrollü klinik deneyimleri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş veya üzerindeki hastalarda, TRİLEPTAL'in etkililiği ve güvenliliğinde bir fark gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde okskarbazepin veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı Duyarlılık

Pazarlama sonrası dönemde, deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi vakaları da dahil olmak üzere Tip I (erken tip) aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. TRİLEPTAL'in ilk ya da sonraki dozlarını aldıktan sonra, hastalarda larinks, glottis, dudaklar ve göz kapaklarını kapsayan anjiyoödem ve anaflaksi vakaları bildirilmiştir. Bir hastada TRİLEPTAL tedavisinden sonra bu reaksiyonlar geliştiği takdirde, ilaç tedavisi kesilmeli ve alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Karbamazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren hastaların % 25-30' unun TRİLEPTAL'e karşı da aşırı duyarlılık gösterebileceği bildirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Birden fazla organda ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları da dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, karbamazepine aşırı duyarlılık öyküsü olmayan hastalarda da görülebilir. Bu reaksiyonlar deriyi, karaciğeri, kan ve lenf sistemini ya da diğer organları, tek tek ya da bir sistemik reaksiyon bağlamında eş zamanlı olarak etkileyebilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Genel olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bulgu ve belirtileri görüldüğü takdirde TRİLEPTAL tedavisi derhal kesilmelidir.

Cilt Üzerindeki Etkiler

TRİLEPTAL kullanan kişilerde, çok ender olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) (Lyell sendromu) ve multiform eritemi de içine alan ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu durum hayatı tehdit edici ve çok ender olarak fatal olabileceğinden

dolayı ciddi dermatolojik reaksiyon gösteren hastaların hastaneye yatırılmaları gerekebilir. TRİLEPTAL ile ilişkili vakalar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülmüştür. Başlangıca kadar geçen ortanca süre 19 gündür. TRİLEPTAL tekrarlayan şekilde verildiğinde ciddi cilt reaksiyonlarının nüks ettiği birkaç izole vaka bildirilmiştir. Hastada TRİLEPTAL ile cilt reaksiyonu ortaya çıkıyor ise, TRİLEPTAL'e devam edilmemesi ve başka bir antiepileptik tedavi uygulanması düşünülmelidir.

HLA-B*1502 ile ilişki

Farklı İnsan Lökosit Antijeni (HLA) alellerinin yatkın hastalarda advers kütanöz reaksiyonlarla ilişkili bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar mevcuttur. Okskarbazepinin kimyasal yapısı karbamazepinle benzer olduğu için, HLA-B*1502 aleli taşıyan hastalarda aynı zamanda okskarbazepin kullanımı esnasında SJS/TEN deri reaksiyonlarının görülme riskinin artma olasılığı söz konusudur.

HLA-B*1502 alelinin sıklığı Han Çinlisi popülasyonlarında %2 ila %12 arasında seyretmekte, Tai popülasyonlarında yaklaşık %8 ve Filipinler ve bazı Malezya popülasyonlarında %15'in üzerindedir. Kore ve Hindistan'da sırasıyla yaklaşık %2 ve %6 düzeylerinde alel sıklığı bildirilmiştir. HLA-B*1502 alelinin sıklığı Avrupa kökenli insanlarda, çeşitli Afrika popülasyonlarında, Amerika kıtasındaki yerlilerde, örneklenen Hispanik popülasyonlarda ve Japonlarda ihmal edilebilir düzeydedir (<%1).

Burada belirtilen alel sıklıkları, belirtilen popülasyonun söz konusu aleli taşıyan kromozomlarının yüzdesini ifade etmektedir, yani iki kromozomundan en az birinde alelin bir kopyasını taşıyan hastaların yüzdesi (yani, "taşıyıcı sıklığı") alel sıklığının yaklaşık olarak iki katıdır. Dolayısıyla risk altındaki hastaların yüzdesi alel sıklığının neredeyse iki katıdır.

Soyları açısından genetik risk altında bulunan popülasyonlara ait hastalarda TRİLEPTAL tedavisine başlanmadan önce HLA-B*1502 alel varlığının tespit edilmesi için test yapılması düşünülmelidir. Faydaları risklerinden açık bir şekilde üstün olmadığı sürece HLA-B*1502 test sonucu pozitif çıkan hastalarda TRİLEPTAL kullanılmamalıdır. HLA-B*1502, SJS/TEN ile ilişkili başka antiepileptik ilaçlar (AED) alan Çinli hastalarda SJS/TEN gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Dolayısıyla, alternatif tedavilerin aynı düzeyde kabul edilebilir olduğu durumlarda HLA-B*1502 pozitif hastalarda SJS/TEN ile ilişkilendirilen diğer ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. SJS/TEN riski, HLA-B*1502 durumundan bağımsız olarak büyük ölçüde tedavinin ilk birkaç ayıyla sınırlı olduğu için, HLA-B*1502 prevalansının düşük olduğu popülasyonlarda bulunan hastalar veya mevcut TRİLEPTAL kullanıcıları için genel olarak tarama önerilmemektedir.

HLA-A*3101 ile ilişki

İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-A*3101 SJS, TEN, DRESS, AGEP ve makülopapüler döküntü gibi advers kütanöz ilaç reaksiyonlarının gelişimi için bir risk faktörü olabilir.

HLA-A*3101 alelinin sıklığı etnik popülasyonlar arasında büyük farklılıklar göstermekte olup, Avrupa popülasyonlarındaki sıklığı yaklaşık %2 ila %5 ve Japon popülasyonundaki sıklığı yaklaşık %10'dur. Bu alelin sıklığı, %5 ila %12 arasındaki bazı istisnai düzeylerle birlikte Avustralya, Asya, Afrika ve Kuzey Amerika popülasyonlarının büyük bir ölümünde <%5 olarak tahmin edilmektedir. Güney Amerika (Arjantin ve Brezilya), Kuzey Amerika (ABD Navajo ve Sioux, Meksika Sonora Seri) ve Güney Hindistan'da (Tamil Nadu) bulunan bazı etnik gruplarda

sıklığın %15'in üzerinde ve aynı bölgelerdeki diğer yerli etnik gruplarda %10 ila %15 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Burada belirtilen alel sıklıkları, belirtilen popülasyonun söz konusu aleli taşıyan kromozomlarının yüzdesini ifade etmektedir, yani iki kromozomundan en az birinde alelin bir kopyasını taşıyan hastaların yüzdesi (yani, "taşıyıcı sıklığı") alel sıklığının yaklaşık olarak iki katıdır. Dolayısıyla risk altındaki hastaların yüzdesi alel sıklığının neredeyse iki katıdır.

HLA-A*3101'in SJS, TEN, eozinofililinin eşlik ettiği deri döküntüsü (DRESS) veya daha az şiddetli akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) veya makülopapüler deri döküntüsü dahil olmak üzere karbamazepinin indüklediği kütanöz advers ilaç reaksiyonları riskinde artışla ilişkilendirildiğine dair bazı veriler mevcuttur.

Okskarbazepin tedavisine başlanmadan önce hastalarda HLA-A*3101 varlığını tespit etmek için test yapılmasına yönelik öneriyi destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. SJS/TEN, AGEP, DRESS ve makülopapüler deri döküntüsü riski, HLA-A*3101 durumundan bağımsız olarak büyük ölçüde tedavinin ilk birkaç ayıyla sınırlı olduğu için, mevcut TRİLEPTAL kullanıcılarına yönelik genetik tarama genellikle önerilmemektedir.

Genetik tarama sınırlaması

Genetik tarama sonuçları hiçbir zaman uygun klinik vijilans ve hasta yönetiminin yerine kullanılmamalıdır. HLA-B*1502 pozitif olan ve TRİLEPTAL tedavisi gören birçok Asyalı hastada SJS/TEN gelişmezken, herhangi bir etnik kökene mensup HLA-B*1502 negatif hastalarda SJS/TEN gelişebilmektedir. Benzer şekilde, HLA-A*3101 pozitif ve TRİLEPTAL tedavisi gören birçok hastada SJS, TEN, DRESS, AGEP veya makülopapüler deri döküntüsü gelişmezken, herhangi bir etnik kökene mensup HLA-A*3101 negatif hastalarda bu şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu şiddetli kütanöz advers reaksiyonların gelişimi veya bunlara bağlı morbiditede AED dozu, uyum, eşzamanlı ilaçlar, komorbiditeler ve dermatolojik takip düzeyi gibi diğer olası faktörlerin rolü incelenmemiştir.

Sağlık mesleği mensuplarına yönelik bilgi

HLA-B*1502 varlığının tespit edilmesi için test yapılması gerekiyorsa, yüksek çözünürlüklü "HLA-B*1502 genotipleme" tavsiye edilmektedir. Bir veya iki HLA-B*1502 aleli tespit edilirse, test sonucu pozitif; herhangi bir HLA-B*1502 aleli tespit edilmezse, test sonucu negatiftir. Aynı şekilde, HLA-A*3101 varlığının tespit edilmesi için test yapılması gerekiyorsa, yüksek çözünürlüklü "HLA-A*3101 genotipleme" tavsiye edilmektedir. Bir veya iki HLA-A*3101 aleli tespit edilirse, test sonucu pozitif; herhangi bir HLA-A*3101 aleli tespit edilmezse, test sonucu negatiftir.

Hiponatremi

TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2,7'sinde genellikle asemptomatik olan ve tedavide ayarlama gerektirmeyen, 125 mmol/L altında serum sodyum düzeyleri gözlenmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler, TRİLEPTAL dozu azaltıldığında, kesildiğinde veya hasta ihtiyatlı bir şekilde tedavi edildiğinde (örn. sıvı alımının kısıtlanması) serum sodyum düzeylerinin normale doğru döndüğünü göstermektedir. Düşük sodyum düzeyi ile ilişkili böbrek bozukluğu olan veya eş zamanlı olarak sodyum seviyesini düşürücü ilaçlar ile (diüretikler, uygun olmayan ADH sekresyonuna yol açan ilaçlar gibi) tedavi gören hastalarda serum sodyum düzeyleri tedaviye başlamadan önce ölçülmelidir. Bunu takiben, sodyum seviyeleri yaklaşık 2

hafta sonra ölçülmelidir ve daha sonra tedavinin ilk 3 ayında her ay veya klinik açıdan gerektikçe ölçülmelidir. Bu risk faktörleri özellikle yaşlı hastalar için örnek teşkiletmektedir. TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastalar, sodyum seviyesini düşürücü ilaçlar almaya başladıklarında sodyum düzeylerinin aynı yaklaşımla izlenmesi gerekir. Genel olarak, TRİLEPTAL tedavisinde hiponatremiyi düşündüren klinik semptomlar ortaya çıkarsa (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler), serum sodyum seviyesinin ölçülmesi düşünülebilir. Diğer hastaların serum sodyum seviyeleri rutin laboratuvar tetkiklerinin düşünülebilir bir parçası olarak ölçülebilir.

Sıvı tutulmasının tespit edilmesi için, kalp yetersizliği ve sekonder kalp yetmezliği olan tüm hastaların vücut ağırlıkları düzenli olarak ölçülmelidir. Sıvı tutulması veya kardiyak durumun kötüleşmesi halinde serum sodyum seviyesi kontrol edilmelidir. Eğer hiponatremi görülürse, su kısıtlaması bu durumda alınabilecek önemli bir önlemdir. Okskarbazepin çok nadiren kalpte iletiyi bozabildiğinden daha önceden iletim bozukluğu olan hastalar (AV-blok, aritmi v.s.) dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer İşlevi

Çok ender olarak hepatit vakaları bildirilmiş olup; bu vakaların çoğu düzelmiştir. Hepatitten şüphelenilmesi halinde TRİLEPTAL tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Hematolojik etkiler

Pazarlama sonrası dönemde, TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak agranülositoz, aplastik anemi ve pansitopeni bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bununla birlikte, bu durumların insidansının çok düşük olması ve eşlik eden karıştırıcı faktörler (örn. altta yatan hastalık, eş zamanlı ilaç tedavisi) nedeniyle, nedensellik ilişkisi tespit edilememektedir.

Önemli düzeyde kemik iliği depresyonu geliştiğini düşündüren kanıtlar oluştuğu takdirde ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

İntihar Düşüncesi ve Davranışı

Birçok endikasyonda antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı görüldüğü bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlarla yapılmış randomize, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, hastalarda intihar düşüncesi ve davranışında düşük oranda artan bir risk göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Hormonal Kontraseptifler

Doğurganlık yaşında olan kadın hastalarda, hormonal kontraseptifler birlikte TRİLEPTAL kullanımının bu tip kontraseptiflerin etkisini azaltacağı bildirilmelidir (bkz. bölüm 4.5 Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri). TRİLEPTAL kullanırken, ek olarak hormon içermeyen kontraseptifler yöntemlerin kullanımı tavsiye edilir.

Alkol

Sedatif etkinin artma olasılığı nedeniyle TRİLEPTAL tedavisi ile birlikte alkol alındığında dikkatli olunmalıdır.

İlaç kesilmesi

Diğer bütün antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, nöbet sıklığındaki artış olasılığını azaltmak için TRİLEPTAL kademeli bir şekilde azaltılarak kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Enzim inhibisyonu

Okskarbazepin, diğer ilaçların metabolizmasından sorumlu olan temel sitokrom P450 enzimlerini inhibe etme kapasitesini saptamak için insan karaciğer mikrozomlarında değerlendirilmiştir. Sonuçlar, okskarbazepin ve farmakolojik olarak aktif metabolitinin (monohidroksi türevi, MHD) CYP2C19'u inhibe ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, yüksek dozlarda TRİLEPTAL'in CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlarla (örn. fenobarbital, fenitoin) birlikte uygulanması halinde etkileşimler ortaya çıkabilir. TRİLEPTAL ve CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlarla birlikte tedavi edilen bazı hastalarda, birlikte uygulanan ilaçların dozunun azaltılması gerekebilir. İnsan karaciğer mikrozomlarında okskarbezapin ve MHD'nin, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 ve CYP4A11 enzimleri için inhibitör olarak fonksiyon görme kapasitesi hiç yoktur ya da çok azdır.

Enzim indüksiyonu

Okskarbazepin ve MHD; dihidropiridin kalsiyum antagonistleri, oral gebelik önleyiciler ve karbamazepin gibi anti-epileptiklerin metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 ve CYP3A5'i *in vitro* ve *in vivo* uyararak bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilirler. Plazma konsantrasyonlarında bu düzeyde bir düşüş, büyük oranda CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından metabolize edilen başka ilaçlarda da (örneğin siklosporin, takrolimus gibi immün baskılayıcılar) gözlenebilir.

Okskarbazepin ve MHD, *in vitro* olarak UDP-glukuronil transferazın zayıf indükleyicileridir ve dolayısıyla *in vivo* olarak, büyük oranda UDP-glukuronil transferazlar yoluyla konjugasyonla elimine olan ilaçlar (örneğin valproik asit, lamotrijin) üzerinde etki göstermeleri olası değildir. Okskarbazepin ve MHD'nin indükleme potansiyelinin zayıf olduğu göz önünde bulundurulduğunda bile, CYP3A4 ya da konjugasyon yoluyla (UDPGT) metabolize olan ve eş zamanlı kullanılan ilaçların daha yüksek dozda kullanılması gerekebilir. Okskarbazepin tedavisinin kesilmesi durumunda, eş zamanlı kullanılan ilaçların dozunun azaltılması gerekebilir.

İnsan hepatositleri ile yapılan indüksiyon çalışmaları, okskarbezapin ve MHD'nin 2B ve 3A4 CYP alt grubu izoenzimlerinin zayıf indükleyicisi olduğunu doğrulamıştır. Okskarbezapin/ MHD'nin diğer CYP izoenzimleri üzerindeki indüksiyon potansiyeli bilinmemektedir.

Antiepileptik İlaçlar

TRİLEPTAL ve diğer antiepileptik ilaçların arasındaki potansiyel etkileşimler klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu etkileşimlerin ortalama EAA ve C_{min} üzerindeki etkileri aşağıda özetlenmiştir:

Antiepileptik İlaçlar	TRİLEPTAL'in Antiepileptik İlaç Üzerine Etkisi	Antiepileptik İlacın MHD Üzerine Etkisi
Birlikte kullanılan ilaçlar	Konsantrasyon	Konsantrasyon

Karbamazepin	% 0-22 azalma	% 40 azalma
Klobazam	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Felbamat	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Fenobarbital	%14 -15 artış	% 30 - 31 azalma
Fenitoin	% 0 - 40 artış	% 29 - 35 azalma
Valproik asit	Etkisi yok	% 0 -18 azalma

Günde 1.200 mg'ın üstündeki dozlarda kullanılan okskarbazepin, birlikte kullanılan fenitoinin plazma düzeylerini yaklaşık % 40 arttırdığından fenitoin dozunun azaltılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Fenobarbital ile birlikte okskarbazepin kullanıldığında fenobarbital düzeyinde az bir artış (% 15) gözlenir.

Sitokrom P450 sistemini güçlü bir şekilde indükleyen karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi ilaçlar MHD plazma düzeylerini % 29-40 oranında azaltırlar.

Okskarbazepin ile oto-indüksiyon gözlenmemiştir.

Hormonal Kontraseptifler

TRİLEPTAL'in oral kontraseptiflerin iki bileşeni olan etinilestradiol (EE) ve levonorgestreli (LNG) etkilediği gösterilmiştir. EE ve LNG'nin ortalama EAA değerleri sırasıyla, % 48-52 ve % 32-52 oranında azalmıştır. Diğer oral veya implant kontraseptiflerle çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, TRİLEPTAL'in hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanımı bu kontraseptifleri etkisiz kılabilir.(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kalsiyum Antagonistleri

Tekrarlanan şekilde TRİLEPTAL ile birlikte uygulamalar sonrası, felodipinin EAA değerleri %28 azalmıştır. Bununla birlikte, plazma düzeyleri önerilen terapötik aralıkta kalmıştır.

Diğer yandan, verapamil, MHD'nin plazma düzeylerinde %20 düşüşe neden olmuştur. MHD'nin plazma düzeylerinde meydana gelen bu düşüşün klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemektedir.

Diğer İlaç Etkileşimleri

Simetidin, eritromisin ve dekstropropoksifenin MHD farmakokinetiği üzerinde etkileri yoktur.

Viloksazin MHD'nin plazma seviyelerinde küçük değişiklikler meydana getirmiştir (birlikte uygulanım tekrarlandığında yaklaşık %10 artış).

Varfarin ile okskarbazepin arasında bir etkileşim saptanmamıştır.

Lityum ve okskarbazepin kombinasyonu artmış nörotoksisiteye neden olabilir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon):

Okskarbazepin, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik Dönemi:

Sınırlı sayıda gebelikten elde edilen veriler, gebelik sırasında kullanılması halinde, okskarbazepinin ciddi doğumsal defektlere (yarık damak v.s.) yol açabileceğini göstermektedir. Hayvan çalışmalarında, maternal toksik doz seviyelerinde embriyo mortalitesinde artış, büyümede gecikme ve malformasyonlar gözlenmiştir.

- Eğer TRİLEPTAL alan kadınlar hamile kalır ya da hamile kalmayı planlarsa veya gebelik esnasında TRİLEPTAL tedavisi başlatma gereksinimi doğarsa, ilacın sağlayacağı potansiyel yararlara karşılık, potansiyel fötal malformasyon riski dikkatle değerlendirilmelidir. Bu durum özellikle gebeliğin ilk üç ayında önemlidir.
- Minimum etkin doz verilmelidir. Eğer ilaç ile tedavi kesinlikle gerekli ise ve daha güvenilir bir seçenek yok ise okskarbazepinin yeterli tedaviyi sağlayabilen en düşük dozu verilmelidir.
- Doğurganlık yaşında olan kadınlarda, mümkün ise TRİLEPTAL monoterapi olarak uygulanmalıdır.
- Hastalara malformasyon riskinin artabileceği açısından danışmanlık sağlanmalı ve doğum öncesi tarama fırsatı tanınmalıdır.
- Etkili bir antiepileptik tedavi gebelik esnasında kesilmemek zorundadır, çünkü hastalığın kötüleşmesi hem anne, hem de fötüs için zararlıdır.

<u>İzleme ve önleme</u>

Antiepileptik ilaçlar, folik asit eksikliğine, bu eksiklik ise tedavi edilen epileptik kadınların çocuklarında doğum kusurlarının artmasına yol açabilir. Bu nedenle hamilelikten önce veya hamilelik sırasında folik asit desteği önerilir. B_{12} vitamini eksikliği önlenmeli veya tedavi edilmelidir.

Gebelik esnasındaki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak okskarbazepinin aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevinin (MHD) plazma seviyeleri gebelik boyunca giderek azalabilir. Gebelik döneminde TRİLEPTAL tedavisi gören kadınlardaki klinik yanıtın dikkatlice gözlenmesi önerilir. MHD plazma seviyelerindeki değişiklikler, gebelik boyunca yeterli nöbet kontrolünün sağlandığından emin olmak için dikkatle gözlenmelidir. Özellikle gebelik döneminde ilacın kullanımının arttığı durumlarda doğum sonrası MHD plazma seviyelerinin izlenmesi de düşünülebilir.

<u>Yenidoğan bebekler</u>

Antiepileptik kullanan annelerin yenidoğan çocuklarında kanama bozuklukları bildirildiğinden, önlem olarak, gebeliğin son birkaç haftasında anneye ve doğum sonrasında yenidoğana koruyucu önlem olarak K_1 vitamini uygulanmalıdır.

Okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) plasentayı geçer. Bir vakada, yenidoğan ve annedeki plazma MHD konsantrasyonları benzer bulunmuştur.

Laktasyon Dönemi:

Okskarbazepin'in anne sütünde TRİLEPTAL'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

TRİLEPTAL ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) anne sütüne geçer. Süt/ plazma konsantrasyonu oranı her ikisi için de 0.5 bulunmuştur.

Laktasyon döneminde okskarbazepin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamakta ve bebek için istenmeyen etkilere neden olma olasılığı dışlanamamaktadır. Bu nedenle, bebek sütten kesilmeli veya olası toksik etkiler yönünden dikkatle gözlenmelidir. Bu yolla TRİLEPTAL'e maruz kalan bebekler üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle, TRİLEPTAL alındığı süre içinde emzirme tavsiye edilmemektedir.

Üreme Yeteneği / Fertilite:

Çiftleşme ve erken gestasyon öncesinde ve sırasındaki sıçanlara oral MHD (50, 150 ya da 450 mg/kg) verilmesiyle yapılan bir fertilite çalışmasında, en yüksek dozu alan dişilerde korpus luteum, implantasyon ve canlı embriyo sayıları azalmış ve estrus siklusu aksamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Okskarbazepinin ilişkili olabileceği baş dönmesi, sersemlik ve uyuklama hali hastaların reaksiyon yeteneğini azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hastalar araç sürerken veya makine kullanırken fiziksel ve/veya zihinsel işlevlerinde azalma olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hastaların %10'undan fazlasında bildirilen en yaygın istenmeyen etkiler; uyuklama hali, baş ağrısı, sersemlik, diplopi, mide bulantısı, kusma ve yorgunluktur.

Klinik çalışmalarda, advers olaylar genellikle hafif ve orta şiddette, geçici ve çoğunlukla tedavinin başlangıcında görülmüştür.

İstenmeyen etki profilinin vücutta sistemlere göre analizi, klinik çalışmalarda TRİLEPTAL ile ilişkili olarak değerlendirilen advers olaylara dayanır. Ayrıca, anlaşmalı hasta programlarında ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen, klinik olarak anlamlı advers olay bildirimleri dikkate alınmıştır.

Sistemlere ve sıklıklarına göre yan etkilerin dağılımı şu şekildedir:

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000, < 1/1.000) çok seyrek (< 1/10.000)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni

Çok seyrek: Kemik iliği depresyonu, agranülositoz, aplastik anemi, pansitopeni, nötropeni, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Döküntü ve ateş gibi özelliklerle karakterize edilen aşırı duyarlılık (birden fazla organda görülen aşırı duyarlılık da dahil). Kan ve lenf sistemi (örn. eozinofili, trombositopeni, lökopeni, lenfadenopati, splenomegali), karaciğer (örn. anormal karaciğer fonksiyon testleri, hepatit), kaslar ve eklemler (örn. eklem şişlikleri, miyalji, artralji), sinir sistemi (örn. hepatik ensefalopati), böbrek (örn. proteinüri, interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği), akciğerler (örn. dispne, pulmoner ödem, astım, bronkospazmlar, interstisyel akciğer hastalığı), gibi diğer organlar ya da sistemler de etkilenebilir. Anjiyoödem, anafilaktik reaksiyonlar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiponatremi

Çok seyrek: Konvülsiyonlar, konfüzyon, bilinç bozuklukları, ensefalopati gibi belirti ve bulguların eşlik ettiği hiponatremi, bulanık görme, bulantı, kusma, folik asit eksikliği, hipotiroidizm.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Konfüzyonel durum, depresyon, apati, ajitasyon (örn. Sinirlilik), duygudurum değişkenliği

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuklama hali, baş dönmesi, sersemlik

Yaygın: Ataksi, dikkat güçlüğü, nistagmus, tremor, amnezi.

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Diplopi

Yaygın: Bulanık görme, görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Aritmi, atriyoventriküler blok

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Konstipasyon, diyare, karın ağrısı

Çok seyrek: Pankreatit ve/veya lipaz ve/veya amilazda artış

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne, alopesi, döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eritema multiforme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Sistemik lupus eritematozus

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış, kan alkalen fosfataz seviyesinde artış.

TRİLEPTAL kullanımı süresince çok nadir olarak klinik açıdan anlamlı hiponatremi (sodyum<125 mmol/L) gelişebilir. Bu, genellikle TRİLEPTAL ile tedavinin ilk 3 ayı süresince meydana gelir, bununla beraber tedavi başlanmasının üstünden 1 yıldan fazla süre geçtikten sonra ilk kez hiponatremi (serum sodyum<125 mmol/L) gelişen hastalar da vardır. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Dört yaşından küçük 1 aylıktan büyük çocuklar ile yapılan klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen advers etki olan uyuklama hali hastaların %11 kadarında görüldü. Yaygın (≥ % 1-<% 10) görülen advers etkiler ataksi, iritabilite, kusma, letarji, yorgunluk, nistagmus, tremor, iştah azalması ve kanda ürik asit artışı olmuştur.

Kendiliğinden olan (spontan) bildirimlerde ve literatürdeki vakalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmemektedir)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, kendiliğinden olan (spontan) bildirimleri ve literatürde yer alan vakalarla TRİLEPTAL pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar, sayısı tam olarak bilinmeyen bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, bunların sıklığını güvenilir şekilde hesaplamak mümkün değildir ve sıklık da bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıflarına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı dahilinde azalan ciddiyet sırasına göre ADR'ler verilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstüloz (AGEP)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Uzun süreli TRİLEPTAL tedavisi görmekte olan hastalarda azalan kemik mineral yoğunluğu, osteopeni, osteoporoz ve kemik kırılmaları bildirilmiştir. Okskarbazepinin kemik metabolizmasına yönelik etki mekanizması henüz tanımlanmamıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Çok az olarak bildirilen doz aşımı vakalarında en fazla alınan doz yaklaşık 24.000 mg'dır. Tüm hastalar semptomatik tedaviyle düzelmişlerdir. Doz aşımı semptomları uykululuk hali, sersemlik, bulantı, kusma, hiperkinezi, hiponatremi, ataksi ve nistagmustur. Özel bir antidotu yoktur. Uygun biçimde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İlaç, gastrik lavaj ve/veya aktif karbon uygulamak suretiyle inaktive edilerek uzaklaştırılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03A F02

Farmakodinamik etkiler

Okskarbazepinin başlıca farmakolojik aktivitesi, metaboliti olan monohidroksi türevi (MHD) ile kendini gösterir (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler, biyotransformasyon). Okskarbazepin ve MHD'nin etki mekanizması başlıca, voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesine ve böylelikle aşırı uyarılmış nöral membranların stabilizasyonu, tekrarlayan nöronal ateşlemenin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılmasını azaltmaya dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca, artmış potasyum iletimi ve yüksek-voltaj ile aktive edilen kalsiyum kanallarının modülasyonu da, ilacın antikonvülsan etkilerine katkıda bulunabilir. Beyindeki nörotransmitter veya modülator reseptör bölgeleri ile anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır.

Hayvan modellerinde, okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) kuvvetli ve etkili antikonvülsanlardır. Kemiricileri yaygın tonik-klonik ve daha az derecede olmak üzere klonik nöbetlere karşı korumuştur ve aluminyum implantlı Rhesus maymunlarında kronik olarak tekrarlayan kısmi nöbetlerin sıklığını azaltmış veya ortadan kaldırmıştır. Fareler veya sıçanlar, sırası ile 5 gün veya 4 hafta okskarbazepin veya MHD ile tedavi edildiğinde tonik-klonik nöbetlere karşı tolerans (antikonvülsif etkinliğin azalması) gözlenmemiştir.

Klinik çalışmalar

Basit, kompleks ve sekonder yaygınlaşmış (jeneralize) nöbetlere ilerleyen kısmi nöbetlerin alt tipleri dahil kısmi nöbetleri olan hastalarda, ikisi adjuvan tedavi ve sekizi monoterapi olmak üzere toplam 10 adet çift kör, kontrollü çalışma yapılmıştır. Tüm karşılaştırmalı çalışmalara yaygın tonik-klonik nöbetleri olan hastalar da dahil edilmiştir.

Hastaların karbamazepin, gabapentin, lamotrijin, fenitoin ve valproat gibi çeşitli antiepileptik ilaçlardan TRİLEPTAL kullanımına geçildiği iki doz kontrollü monoterapi çalışmasında, TRİLEPTAL'in etkililiği doğrulanmıştır. Biri plasebo ile kıyaslanan adjuvan tedavi diğeri fenitoin ile kıyaslanan monoterapi olmak üzere çocuklarda (3 yaş ile 17 yaş arası) iki çalışma yapılmıştır. 600 – 2400 mg/gün aralığındaki dozlarla, adjuvan tedavi çalışmalarında nöbet sıklığında başlangıca göre ortalama veya yüzde değişim ve monoterapi çalışmalarında önceden belirlenmiş çıkış kriterini karşılama zamanı veya çıkış kriterini karşılayan hasta yüzdesinin dahil olduğu tüm birincil etkililik parametrelerinde etkililik gösterilmiştir.

Yeterince kontrol altına alınamamış kısmi nöbetleri olan çocuklarda (1 ay – 4 yaş), adjuvan tedavi açısından okskarbazepinin iki dozunun karşılaştırıldığı, bir ila iki antiepileptik ilacın

birarada kullanıldığı, sonuçları değerlendiren kişinin kör olduğu bir çalışma yapılmıştır. Birincil etkililik ölçütü, başlangıçtaki nöbet sıklığı ile 24 saatte gözlenen çalışmaya özgü nöbet sıklığındaki mutlak değişimin karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırma TRİLEPTAL 60 mg/kg/gün lehine istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yeterince kontrol altına alınamamış veya yeni başlamış kısmi nöbetleri olan çocuklarda (1 ay – 4 yaş), okskarbazepinin iki dozunun karşılaştırıldığı, monoterapi olarak verilen, sonuçları değerlendiren kişinin kör olduğu bir çalışma yapılmıştır. Birincil etkililik ölçütü, çalışmadan ayrılma kriterlerini karşılama zamanının karşılaştırılmasıdır ve iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki tedavi grubundaki hastaların çoğunluğu çalışma boyunca video EEG ile doğrulanmış herhangi bir nöbet geçirmemişlerdir ve 5 gün süren bu çalışmayı, çalışmadan ayrılmadan tamamlamışlardır.

TRİLEPTAL'in diğer birinci basamak antiepileptik ilaçlarla (örn. valproik asit, fenitoin ve karbamazepin) benzer etkililiğe sahip olduğu ve advers olaylar nedeniyle çalışmayı bırakma ve daha uzun tedavide kalma oranlarıyla (yani tedaviye devam eden hastaların oranı) değerlendirilerek fenitoinden istatistiksel anlamda daha iyi tolerabilite profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda TRİLEPTAL ile tedavi edilen kısmi ve yaygın tonik-klonik nöbetleri olan hastaların 12 ayın üzerindeki tedavi süresinde nöbet geçirmeme oranları benzer bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

TRİLEPTAL oral olarak alındıktan sonra, okskarbazepin tamamen emilir ve geniş ölçüde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevine (MHD) metabolize edilir.

Sağlıklı erkek gönüllülere aç karnına tek doz 600 mg TRİLEPTAL oral süspansiyon verildikten sonra, MHD' nin ortalama C_{max} değeri 24.9 mikromol/L (medyan t_{max}: 6 saat) bulunmuştur.

İnsanda ilaç kütle dengelenmesinin tespit edildiği bir çalışmada plazmadaki toplam radyoaktivitenin sadece % 2' si değişmemiş okskarbazepine, yaklaşık % 70' i MHD ve kalanı hızla atılan minör sekonder metabolitlerine atfedilebilir.

Yiyeceğin, okskarbazepinin emilim hızına ve derecesine herhangi bir etkisi yoktur. Dolayısıyla, TRİLEPTAL yiyecek ile birlikte veya aç karnına alınabilir.

Dağılım:

MHD'nin görünür dağılım hacmi 49 litredir.

MHD'nin yaklaşık % 40'ı başlıca albümine olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Bağlanma, terapötik aralık içindeki serum konsantrasyonundan bağımsızdır. Okskarbazepin ve MHD alfa-1-asit glikoproteine bağlanmaz.

Okskarbazepin ve MHD plasentaya geçer.

Biyotransformasyon:

Okskarbazepin, karaciğerde sitosolik enzimler vasıtasıyla, TRİLEPTAL' in başlıca farmakolojik etkisinden sorumlu olan MHD'ye hızla indirgenir. MHD daha sonra glukuronik asitle konjugasyon oluşturmak suretiyle metabolize edilir. Az bir miktar (dozun % 4'ü) farmakolojik olarak aktif olmayan metabolitine (10, 11-dihidroksi türevi, DHD) okside olur.

Eliminasyon:

Okskarbazepin, vücuttan çoğunlukla metabolitleri (başlıca böbreklerden atılan) şeklinde, başlıca böbrek yoluyla atılır. %1'den daha az bir kısmı değişmemiş okskarbazepin olmak üzere, dozun % 95' inden daha fazlası idrarda bulunur. Alınan dozun % 4'ten daha az bir kısmı feçese atılır. Dozun yaklaşık % 80'i, MHD nin glukuronidleri (% 49) veya değişmemiş MHD (% 27) şeklinde, idrarla atılır. İdrarla atılan dozun yaklaşık % 3'ü aktif olmayan DHD ve % 13'ü okskarbazepinin konjugatlarıdır.

Okskarbazepin plazmadan hızlı bir şekilde elimine edilir. Görünür yarılanma ömrü 1.3 ve 2.3 saat arasındadır. MHD nin ortalama plazma yarılanma ömrü ise 9.3 ± 1.8 saattir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

TRİLEPTAL hastalara günde iki defa verildiği zaman MHD'nin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 2-3 gün içinde ulaşılır. Kararlı durumda, MHD'nin farmakokinetiği lineerdir ve günde 300 ila 2400 mg doz aralığında doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş MHD klirensi, yaş ve ağırlık artışıyla erişkinlerinkine yaklaşarak azalır. 4 yaşından küçük 1 aydan büyük çocuklarda ağırlığa göre düzeltilmiş ortalama klirens erişkinlerinkinden % 93 daha yüksektir. Bu nedenle, ağırlığa göre belirlenen benzer doz ile tedavi yapıldığında, bu çocuklardaki MHD maruziyetinin erişkinlerinkinin yarısı kadar olması beklenir. 4 ila 12 yaşındaki çocuklarda ağırlığa göre düzeltilmiş klirens ortalaması erişkinlerinkinden % 43 daha yüksektir. Bu nedenle, ağırlığa göre belirlenen benzer doz ile tedavi yapıldığında, bu çocuklardaki MHD maruziyetinin yetişkinlerinkinin üçte ikisi kadar olması beklenir. Ağırlık arttıkça, 13 yaş ve üzerindeki hastalar için ağırlığa göre düzeltilmiş MHD klirensinin erişkinlerinkine ulaşması beklenir.

Geriyatrik hastalar:

60-82 yaşlarındaki sağlıklı gönüllülerde TRİLEPTAL'in tek doz (300 mg) ve çoklu dozlarda (600 mg/gün) verilmesini takiben, MHD'nin en yüksek plazma konsantrasyonları ve EAA değerleri daha genç (18-32 yaş) gönüllülerdekinden % 30 - % 60 daha yüksektir. Genç ve yaşlı gönüllülerde kreatinin klirenslerindeki kıyaslamalar, kreatinin klirensinde yaşa bağlı azalmalardan dolayı fark göstermiştir. Terapötik dozlar kişisel olarak ayarlandığından özel doz ayarlamaları gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

MHD'nin böbrek klirensi ile ilacı alanın kreatinin klirensi arasında doğrusal korelasyon vardır. Böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi 30 ml / dakikadan az) hastalarda TRİLEPTAL tek dozda 300 mg verildiği zaman MHD'nin eliminasyon yarılanma ömrü, eğri altında kalan alanda (EAA) iki kat artışla birlikte 19 saate kadar ek uzama gösterir.

Karaciğer yetmezliği:

Sağlıklı gönüllüler ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda 900 mg oral tek dozdan sonra okskarbazepin ve MHD'nin farmakokinetiği ve metabolizması değerlendirilmiştir. Hafif ve orta

şiddette karaciğer yetmezliği okskarbazepin ve MHD'nin farmakokinetiğini etkilememiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TRİLEPTAL ile klinik deneyim yoktur.

Gebelik:

Gebelik esnasındaki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak okskarbazepinin aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevinin (MHD) plazma seviyeleri gebelik boyunca giderek düşebilir. (bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon)

Cinsiyet:

Çocuklarda, erişkinlerde ve yaşlılarda cinsiyetle ile ilgili farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler, okskarbazepin ve farmakolojik aktif metaboliti (MHD) ile yapılan tekrarlayan doz toksisite, güvenlilik farmakolojisi, mutajenisite ve karsinojenisite çalışmalarına dayanarak, insanlar için özel bir hasar riski oluşturmadığını göstermiştir.

Sıçanlarda yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında nefrotoksisite saptanmış olup, bu durum köpek veya fare çalışmalarında saptanmamıştır. Hastalarda bu tip değişiklikler bildirilmediğinden dolayı, sıçanlarda görülen bu bulguların klinik açıdan geçerliliği konusu bilinmemektedir.

Farelerde yapılan immünostimülasyon testleri MHD'nin (ve daha az miktarda okskarbazepinin) gecikmiş tipte aşırı duyarlılığı indükleyebildiğini göstermiştir.

Hayvan çalışmaları embriyo mortalitesi sıklığında artış ve maternal toksik doz seviyelerinde doğum öncesi ve/veya doğum sonrası büyümede gecikmeler gibi etkileri ortaya koymuştur. Maternal toksisite de gösteren bir dozda okskarbazepin veya farmakolojik aktif metaboliti (MHD) ile yapılan sekiz embriyotoksisite çalışmasından birinde sıçan fötal malformasyonlarında artış mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

Karsinojenisite çalışmalarında, tedavi edilen hayvanlarda karaciğer (sıçan ve farelerde), testis tümörlerine ve dişi genital kanal granüler hücresi (sıçan) tümorlerinde artışa sebep olmuştur. Karaciğer tümörlerinin oluşumu, TRİLEPTAL verilen sıçan ve farelerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlanabilir. TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastalarda tamamen dışlanmasa da indüksiyon etkisi ya zayıftır ya da mevcut değildir. Testis tümörleri, lüteinleştirici hormon konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak oluşmuş olabilir. İnsanlarda bu artışların olmaması nedeniyle, bu tümörlerin klinik geçerliliğinin olmadığı düşünülmektedir. Sıçanda MHD ile yapılan bir karsinogenez çalışmasında, dişi genital kanalda (serviks ve vajina) granüler hücre tümörlerinin sıklığında doza bağlı artış kaydedilmiştir. Bu etkiler, öngörülen klinik maruziyet seviyelerine benzer seviyelerde ortaya çıkmıştır. Bu tümörlerin gelişim mekanizması aydınlatılmamıştır. Bu nedenle klinik bakımdan önemleri bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal susuz silika

Krospovidon

Hipromelloz

Magnezyum stearat

Mikrokristal selüloz

Siyah demir oksit

Kırmızı demir oksit

Titan dioksit

Makrogol 4000

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C' nin altındaki oda sıcaklığında muhafaza edilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 10 tablet içeren PVC/PE/PVDC'den oluşan blister şeritler içinde ambalajlanır ve 50 tablet içeren karton kutularda sunulur.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

101/06

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15 Ocak 1997

Ruhsat yenileme tarihi: 16 Haziran 2004

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ