

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trileptal 300 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg oxkarbazepínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Žlté oválne, mierne bikonvexné tablety s deliacou ryhou na oboch stranách. S vyrazeným "TE", deliacou ryhou, obráteným "TE" na jednej strane a "CG", deliacou ryhou, obráteným "CG" na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trileptal je indikovaný na liečbu parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou do tonicko-klonických záchvatov alebo bez nej.

Trileptal je indikovaný na použitie v monoterapii alebo v prídavnej terapii u dospelých a 6-ročných a starších detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

V mono - aj prídavnej terapii sa liečba Trileptalom začína klinicky účinnou dávkou, ktorá sa podáva rozdelená na dve čiastkové dávky. Dávku možno zvýšiť v závislosti od klinickej odpovede pacienta. Keď sa iné antiepileptiká nahradia Trileptalom, dávka súčasne podávaných antiepileptík sa má po začatí liečby Trileptalom postupne znižovať. V prídavnej liečbe, pretože sa zvyšuje celkové zaťaženie pacienta antiepileptikami, dávku súčasne podávaných antiepileptík možno bude potrebné znížiť a/alebo dávku Trileptalu zvyšovať pomalšie (pozri časť 4.5).

Terapeutické monitorovanie liečiva

Terapeutický účinok oxkarbazepínu sa primárne dosahuje prostredníctvom aktívneho metabolitu 10-monohydroxyderivátu (MHD) oxkarbazepínu (pozri časť 5).

Nie je dôvod na rutinné monitorovanie koncentrácie oxkarbazepínu alebo MHD v plazme. Môže to však byť užitočné v situáciách, keď sa očakáva zmena klírensu MHD (pozri časť 4.4). V takýchto situáciách môže byť potrebné upraviť dávku Trileptalu (na základe koncentrácií v plazme stanovených 2 – 4 hodiny po podaní), aby sa udržali maximálne koncentrácie MHD v plazme < 35 mg/l.

Dospelí pacienti

Monoterapia

Odporúčaná úvodná dávka

Liečba Trileptalom sa má začať dávkou 600 mg/deň (8 – 10 mg/kg/deň), ktorá sa podáva rozdelená na 2 čiastkové dávky.

Udržiavacia dávka

Ak je to klinicky indikované, dávku možno zvyšovať najviac o 600 mg/deň v približne týždňových intervaloch od úvodnej dávky, aby sa dosiahla želaná klinická odpoveď. Terapeutické účinky sa pozorujú pri dávkach medzi 600 mg/deň a 2 400 mg/deň.

V kontrolovaných klinických skúšaniach monoterapie u pacientov, ktorí sa v danom čase neliečili antiepileptikami, ukázala sa ako účinná dávka 1 200 mg/deň; dávka 2 400 mg/deň sa však ukázala účinná u refraktérnejších pacientov, ktorí prešli z iných antiepileptík na monoterapiu Trileptalom.

Maximálna odporúčaná dávka

U hospitalizovaných pacientov sa dosiahlo zvýšenie dávky až na 2 400 mg/deň v priebehu 48 hodín.

Prídavná terapia

Odporúčaná úvodná dávka

Liečba Trileptalom sa má začať dávkou 600 mg/deň (8 – 10 mg/kg/deň), ktorá sa podáva rozdelená na 2 čiastkové dávky.

Udržiavacia dávka

Ak je to klinicky indikované, dávku možno zvyšovať najviac o 600 mg/deň v približne týždňových intervaloch od úvodnej dávky, aby sa dosiahla želaná klinická odpoveď. Terapeutická odpoveď sa pozoruje pri dávkach medzi 600 mg/deň a 2 400 mg/deň.

Maximálna odporúčaná dávka

V kontrolovaných klinických skúšaniach prídavnej terapie sa ako účinné ukázali dávky 600 až 2 400 mg/deň, hoci väčšina pacientov, najmä pre nežiaduce účinky na CNS, neznášala dávku 2 400 mg/deň bez zníženia dávky súčasne podávaných antiepileptík. Denné dávky vyššie ako 2 400 mg/deň sa v klinických skúšaniach systematicky nesledovali.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Nie sú potrebné osobitné odporúčania pre dávkovanie u starších pacientov, pretože terapeutické dávky sa individuálne upravujú. Úprava dávky sa odporúča u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) (informácie o dávkovaní pri poruche funkcie obličiek, pozri nižšie). Dôsledné monitorovanie koncentrácie sodíka sa vyžaduje u pacientov s rizikom hyponatriémie (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávkovania. Trileptal sa nesledoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, preto sa má postupovať opatrne pri podávaní pacientom s ťažkou poruchou (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) sa má liečba Trileptalom začať polovicou zvyčajnej začiatkovej dávky (300 mg/deň) a dávka zvyšovať najmenej v týždňových intervaloch, aby sa dosiahla želaná klinická odpoveď (pozri časť 5.2).

Pri zvyšovaní dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebné starostlivejšie sledovanie.

Pediatrická populácia

Odporúčaná úvodná dávka

V mono- a prídavnej terapii sa má liečba Trileptalom začať dávkou 8 – 10 mg/kg/deň, ktorá sa podáva rozdelená na 2 čiastkové dávky.

Udržiavacia dávka

V klinických skúšaní prídavnej liečby sa udržiavacia dávka 30-46 mg/kg/deň, ktorá sa dosiahla za dva týždne, ukázala u detí ako účinná a dobre znášaná. Terapeutické účinky sa pozorovali pri mediáne udržiavacej dávky približne 30 mg/kg/deň.

Maximálna odporúčaná dávka

Ak je to klinicky indikované, dávku možno zvyšovať najviac o 10 mg/kg/deň v približne týždňových intervaloch od úvodnej dávky až do maximálnej dávky 46 mg/kg/deň, aby sa dosiahla želaná klinická odpoveď (pozri časť 5.2).

Použitie Trileptalu sa odporúča u detí vo veku od 6 rokov. Bezpečnosť a účinnosť sa vyhodnotila v kontrolovaných klinických skúšaní s približne 230 deťmi vo veku menej ako 6 rokov (od 1 mesiaca). Použitie Trileptalu sa neodporúča u detí mladších ako 6 rokov, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť sa dostatočne nepreukázali.

Všetky uvedené odporúčania pre dávkovanie (pre dospelých, starších ľudí a detí) sa zakladajú na dávkach sledovaných v klinických skúšaní so všetkými vekovými skupinami. Možno však zvážiť aj nižšie úvodné dávky, ak sa to považuje za vhodné.

Spôsob podávania

Tablety majú deliacu ryhu a možno ich rozdeliť na dve rovnaké polovice, aby sa pacientovi uľahčilo ich prehĺtanie, ako aj na úpravu dávky.

Trileptal sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, na eslikarbazepín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť

Reakcie z precitlivosti typu I (okamžité) vrátane exantému, pruritu, urtikárie, angioedému a správ o anafylaxii sa zaznamenali v období po uvedení lieku na trh. Prípady anafylaxie a angioedému s postihnutím laryngu, hlasivky, pier a očných viečok boli hlásené u pacientov po užití prvej alebo ďalších dávok Trileptalu. Ak u pacienta vzniknú tieto reakcie po podaní Trileptalu, liek sa má vysadiť a začať alternatívna liečba.

Pacientov, u ktorých sa vyskytli reakcie z precitlivosti na karbamazepín, je potrebné upozorniť, že u približne 25 – 30 % takýchto pacientov môžu vzniknúť reakcie z precitlivosti (napr. závažné kožné reakcie) na Trileptal (pozri časť 4.8).

Reakcie z precitlivosti, vrátane multiorgánových reakcií z precitlivosti, sa môžu vyskytnúť aj u pacientov, ktorí nemajú v anamnéze precitlivosť na karbamazepín. Takéto reakcie môžu postihnúť kožu, pečeň, krv, lymfatický systém alebo iné orgány, a to buď jednotlivo, alebo súbežne v súvislosti so systémovou reakciou (pozri časť 4.8). Vo všeobecnosti, ak sa vyskytnú príznaky a prejavy naznačujúce reakcie z precitlivosti, Trileptal sa má okamžite vysadiť.

Účinky na kožu

Závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm) a multiformného erytému sa veľmi zriedka zaznamenali v súvislosti s použitím Trileptalu. U pacientov so závažnými kožnými reakciami môže byť potrebná hospitalizácia, pretože

tieto ochorenia môžu ohrozovať život a veľmi zriedka byť smrteľné. Prípady súvisiace s Trileptalom sa vyskytli u detí aj dospelých. Medián času do nástupu ochorenia bol 19 dní. Niekoľko ojedinelých prípadov recidívy závažnej kožnej reakcie bolo hlásených po opätovnom podaní Trileptalu. Ak u pacientov vznikne kožná reakcia na Trileptal, majú sa ihneď vyšetriť a Trileptal sa má okamžite vysadiť, pokiaľ nie je isté, že exantém nesúvisí s liekom. V prípade ukončenia liečby sa má uvážiť nahradenie Trileptalu inými antiepileptikami, aby sa zabránilo epileptickým záchvatom vyvolaným vysadením liečby. Trileptal sa nemá znovu podať pacientom, ktorí ukončili liečbu pre reakciu z precitlivenosti (pozri časť 4.3).

Alela HLA-B*1502 u Číňanov národnosti Han, Thajčanov a iných ázijských populácií

U osôb pochádzajúcich z národnosti Han v Číne a z Thajska liečených karbamazepínom alela HLA-B*1502 úzko súvisela s rizikom vzniku ťažkých kožných reakcií, známych ako Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Chemická štruktúra oxkarbazepínu je podobná karbamazepínu a je možné, že pacienti s pozitívou HLA-B*1502 môžu byť ohrození SJS/TEN aj po liečbe oxkarbazepínom. Existujú údaje, ktoré svedčia pre súvislosť s oxkarbazepínom. Prevalencia nositeľov HLA-B*1502 u Číňanov národnosti Han a thajskej populácie je asi 10 %. Podľa možnosti je u týchto osôb potrebné urobiť skríning na túto alelu pred začatím liečby karbamazepínom alebo chemicky podobným liečivom. Ak je u pacientov takéhoto pôvodu pozitívny test na alelu HLA-B*1502, použitie oxkarbazepínu možno zvážiť, ak sa predpokladá, že prínosy prevážia riziká.

Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. viac ako 15 % na Filipínach a v Malajzii) možno zvážiť genetické testovanie na prítomnosť HLA-B*1502 u rizikových populácií.

Prevalencia alely HLA-B*1502 je zanedbateľná napr. u potomkov Európanov, vybraných populácií Afričanov a Hispáncov, ako aj u Japoncov a Kórejčanov (< 1 %),

Frekvencie alely označujú percentuálny podiel chromozómov v populácii, ktoré obsahujú danú alelu. Keďže jedinec má dve kópie každého chromozómu, ale už jedna kópia alely HLA-B*1502 môže postačovať na zvýšenie rizika SJS, percentuálny podiel pacientov, ktorí môžu byť ohrození, je takmer dvojnásobkom frekvencie alely.

Alela HLA-A*3101 u populácií potomkov Európanov a u Japoncov

Existujú údaje, ktoré nasvedčujú, že alela HLA-A*3101 súvisí u potomkov Európanov a u Japoncov so zvýšeným rizikom kožných nežiaducich reakcií vyvolaných karbamazepínom, vrátane SJS, TEN, exantému vyvolaného liekom s eozinofíliou (DRESS), alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulózneho exantému.

Frekvencia alely HLA-A*3101 je veľmi rozdielna v rôznych etnických populáciách. Prevalencia alely HLA-A*3101 je 2 až 5 % v populáciách Európanov a asi 10 % u Japoncov.

Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvyšovať riziko kožných reakcií (obvykle menej závažných) vyvolaných karbamazepínom z 5 % u celkovej populácie na 26 % u potomkov Európanov, zatiaľ čo jej neprítomnosť môže znížiť riziko z 5,0 % na 3,8 %.

Alela HLA-A*3101 – populácie iného pôvodu

Odhaduje sa, že frekvencia tejto alely je nižšia ako 5 % u väčšiny populácií Austrálie, Ázie, Afriky a Severnej Ameriky, s niekoľkými výnimkami v rozmedzí 5 až 12 %. Frekvencia vyššia ako 15 % sa odhadla u niektorých etnických skupín Južnej Ameriky (Argentína a Brazília), Severnej Ameriky (Navajo a Sioux v USA a Sonora Seri v Mexiku) a juhu Indie (Tamil Nadu) a v rozmedzí medzi 10 až 15 % u iných domorodých etnických skupín v týchto oblastiach.

Frekvencie alely označujú percentuálny podiel chromozómov v populácii, ktoré obsahujú danú alelu. Keďže jedinec má dve kópie každého chromozómu, ale už jedna kópia alely HLA-A*3101 môže postačovať na zvýšenie rizika SJS, percentuálny podiel pacientov, ktorí môžu byť ohrození, je takmer dvojnásobkom frekvencie alely.

Údaje podporujúce odporúčanie robiť skrining na HLA-A*3101 pred začatím liečby karbamazepínom a chemicky podobnými látkami sú nedostatočné.

Ak pacienti, ktorí sú potomkami Európanov alebo pochádzajú z Japonska, majú pozitivitu alely HLA-A*3101, použitie karbamazepínu alebo chemicky podobných látok možno zvážiť, ak prínosy prevážia riziká.

Obmedzenie genetického skriningu

Výsledky genetického skriningu nikdy nesmú nahradiť primeranú klinickú opatrnosť a starostlivosť o pacienta. U mnohých ázijských pacientov s pozitivitou HLA-B*1502 liečených Trileptalom sa nikdy nevyvinie SJS/TEN a u pacientov s negativitou HLA-B*1502 akéhokoľvek etnického pôvodu sa predsa môže vyvinúť SJS/TEN. To isté platí pre HLA-A*3101 vzhľadom na riziko SJS, TEN, DRESS, AGEP alebo makulopapulózneho exantému. Vznik týchto závažných kožných nežiaducich reakcií a s nimi súvisiacou morbiditou v dôsledku iných možných faktorov, napr. dávky antiepileptika, dodržiavania režimu liečby, súbežne používaných liekov, sprievodných chorôb a úrovne dermatologického monitorovania sa neskúmali.

Informácia pre zdravotníckych pracovníkov

Ak sa vykoná testovanie na prítomnosť alely HLA-B*1502, odporúča sa „HLA-B*1502 genotyping“ s vysokou rozlišovacou schopnosťou. Test je pozitívny, ak sa zistia buď jedna, alebo dve alely HLA-B*1502, a negatívny, ak sa nezistia žiadne alely HLA-B*1502. Podobne ak sa vykoná testovanie na prítomnosť alely HLA-A*3101, odporúča sa „HLA-A*3101 genotyping“ s vysokou rozlišovacou schopnosťou. Test je pozitívny, ak sa zistia buď jedna, alebo dve alely HLA-A*3101, a negatívny, ak sa nezistia žiadne alely HLA-A*3101.

Riziko zhoršenia epileptických záchvatov

Pri Trileptale sa zaznamenalo riziko zhoršenia epileptických záchvatov. Riziko zhoršenia epileptických záchvatov sa pozoruje najmä u detí, ale môže sa vyskytnúť aj u dospelých. V prípade zhoršenia epileptických záchvatov sa Trileptal má vysadiť.

Hyponatriémia

Koncentrácie sodíka v sére nižšie ako 125 mmol/l, zvyčajne asymptomatické a nevyžadujúce úpravu liečby, sa pozorovali až u 2,7 % pacientov liečených Trileptalom. Skúsenosti z klinických skúšaní ukazujú, že koncentrácie sodíka sa vrátili na normálne hodnoty, keď sa znížila dávka Trileptalu, ukončilo sa jeho podávanie, alebo pacient dostal konzervatívnu liečbu (napr. obmedzený príjem tekutín). U pacientov, ktorí už majú ochorenia obličiek spojené s nízkou koncentráciou sodíka (napr. syndróm podobný neprimeranej sekrécii ADH), alebo u pacientov, ktorí sa súčasne liečia liekmi znižujúcimi koncentráciu sodíka (napr. diuretikami, desmopresínom), ako aj nesteroidnými antiflogistikami (napr. indometacínom), koncentrácie sodíka v sére sa majú stanoviť pred začatím liečby. Potom sa majú koncentrácie sodíka v sére stanoviť po približne dvoch týždňoch a neskôr v mesačných intervaloch počas prvých troch mesiacov liečby, alebo podľa klinickej potreby. Tieto rizikové faktory sa môžu vyskytnúť najmä u starších pacientov. Rovnako sa má pri kontrole sodíka postupovať u pacientov, ktorí počas liečby Trileptalom začnú užívať lieky znižujúce koncentráciu sodíka. Vo všeobecnosti, ak sa počas liečby Trileptalom vyskytnú klinické symptómy naznačujúce hyponatriémiu (pozri časť 4.8), má sa uvažovať stanovenie sodíka v sére. U iných pacientov môže byť stanovenie koncentrácie sodíka v sére súčasťou ich bežných laboratórnych vyšetrení.

U všetkých pacientov so srdcovou insuficienciou a sekundárnym zlyhávaním srdca sa má pravidelne stanovovať telesná hmotnosť, aby sa zistilo, či dochádza k retencii tekutiny. Pri retencii tekutín alebo zhoršení ochorenia srdca sa má stanoviť koncentrácia sodíka v sére. Ak sa pozoruje hyponatriémia, dôležitým protiopatrením je obmedzenie príjmu vody. Pretože oxkarbazepín môže veľmi zriedkavo vyvolať zhoršenie vedenia vzruchov v srdci, je potrebné starostlivo sledovať pacientov, ktorí už majú poruchy vedenia vzruchov (napr. átrioventrikulárnu blokádu, arytmiu).

Hypotyreóza

Hypotyreóza je nežiaduca reakcia na oxkarbazepín (s frekvenciou „menej časté“, pozri časť 4.8). Vzhľadom na dôležitosť hormónov štítnej žľazy pre vývin detí po narodení sa u pediatrickej vekovej skupiny počas liečby Trileptalom odporúča monitorovať funkciu štítnej žľazy.

Funkcia pečene

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady hepatitídy, ktoré sa väčšinou skončili priaznivo. V prípade podozrenia na nežiaduci účinok na pečeň sa má vyhodnotiť funkcia pečene a uvážiť vysadenie Trileptalu. Pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Funkcia obličiek

Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) sa má počas liečby Trileptalom postupovať opatrne, zvlášť vzhľadom na začiatočnú dávku a titrovanie dávky nahor. Môže sa zväziť monitorovanie plazmatickej koncentrácie MHD (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hematologické účinky

Zriedkavé správy o agranulocytóze, aplastickej anémii a pancytopénii sa zaznamenali u pacientov užívajúcich Trileptol po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8).

Vysadenie lieku má sa uvážiť, ak sa objaví akýkoľvek dôkaz o významnom útlme kostnej drene.

Suicídálne správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicídálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami tiež ukázala malé zvýšenie rizika suicídálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika pri oxkarbazepíne. U pacientov je preto potrebné sledovať príznaky a prejavy suicídálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicídálnych myšlienok alebo správania.

Hormonálne antikoncepčné prostriedky

Pacientky v plodnom veku majú byť varované, že súčasné užívanie Trileptalu a hormonálnych antikoncepčných prostriedkov môže spôsobiť neúčinnosť tohto typu antikoncepčných prostriedkov (pozri časť 4.5). Počas užívania Trileptalu sa odporúča používať aj ďalšie, nie hormonálne formy antikoncepcie.

Alkohol

Vzhľadom na prípadný aditívny tlmivý účinok je potrebná opatnosť pri požívaní alkoholu počas liečby Trileptalom.

Ukončenie liečby

Tak ako pri iných antiepileptikách je potrebné vysadiť Trileptol postupne, aby sa minimalizovala možnosť zvýšenia frekvencie epileptických záchvatov.

Monitorovanie plazmatických koncentrácií

Hoci korelácie medzi dávkovaním a koncentraciami oxkarbazepínu v plazme a medzi koncentraciami v plazme a klinickou účinnosťou alebo znášanlivosťou sú dosť slabé, monitorovanie koncentrácií v plazme môže byť užitočné v nasledujúcich situáciách, aby sa vylúčilo nedodriavanie režimu liečby, alebo v situáciách, keď sa očakáva zmena klírensu MHD, vrátane:

- zmenenej funkcie obličiek (pozri poruchu funkcie obličiek v časti 4.2).
- gravidity (pozri časť 4.6 a 5).
- súbežného používania liekov indukujúcich pečeňové enzýmy (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Indukcia enzýmov

Oxkarbazepín a jeho farmakologicky aktívny metabolit (monohydroxyderivát, MHD) sú *in vitro* a *in vivo* slabé induktory enzýmov CYP3A4 a CYP3A5 cytochrómu P450, ktoré zodpovedajú za metabolizmus veľkého počtu liečiv, ako sú imunosupresíva (napr. cyklosporín, takrolimus), perorálne antikoncepčné prostriedky (pozri nižšie) a niektoré iné antiepileptiká (napr. karbamazepín), čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií týchto liečiv (pozri tabuľku nižšie, ktorá zhrňa výsledky s inými antiepileptikami).

Oxkarbazepín a MHD sú *in vitro* slabými induktormi UDP-glukuronyltransferáz (účinky na konkrétne enzýmy tejto skupiny nie sú známe). Preto oxkarbazepín a MHD môžu mať *in vivo* malý indukujúci účinok na metabolizmus liečiv, ktoré sa eliminujú hlavne konjugáciou sprostredkovanou UDP-glukuronyltransferázami. Keď sa začína liečba Trileptalom alebo sa mení jeho dávka, môže trvať 2 až 3 týždne, kým sa dosiahne nová hladina indukcie.

V prípade ukončenia liečby Trileptalom môže byť potrebné znížiť dávku súčasne podávaných liekov, o čom sa má rozhodnúť na základe klinického sledovania a/alebo monitorovania koncentrácií v plazme. Indukcia sa pravdepodobne zníži počas 2 až 3 týždňov po ukončení liečby.

Hormonálne antikoncepčné prostriedky: Zistilo sa, že Trileptol má vplyv na dve zložky perorálnych antikoncepčných prostriedkov, a to na etinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG). Priemerné hodnoty AUC sa pri EE znížili o 48 – 52 % a pri LNG o 32 – 52 %. Preto súčasné použitie Trileptalu s hormonálnymi antikoncepčnými prostriedkami môže spôsobiť stratu účinnosti týchto antikoncepčných prostriedkov (pozri časť 4.4). Má sa použiť iná spoľahlivá metóda antikoncepcie.

Inhibícia enzýmov

Oxkarbazepín a MHD inhibujú CYP2C19. Preto môžu vzniknúť interakcie pri súčasnom podávaní vysokých dávok Trileptalu s liečivami, ktoré metabolizuje najmä CYP2C19 (napr. fenytoín). Koncentrácie fenytoínu v plazme sa zvýšili až o 40 %, keď sa Trileptol podával v dávkach vyšších ako 1 200 mg/deň (pozri tabuľku nižšie, ktorá zhrňa výsledky s inými antiepileptikami). V takomto prípade môže byť potrebné znížiť dávku súčasne podávaného fenytoínu (pozri časť 4.2).

Antiepileptiká a lieky indukujúce enzýmy

Prípadné interakcie medzi Trileptalom a inými antiepileptikami sa zisťovali v klinických skúšaníach. Účinok týchto interakcií na priemerné AUC a C_{min} sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Zhrnutie interakcií antiepileptík s Trileptalom

Antiepileptikum	Vplyv Trileptalu na antiepileptikum	Vplyv antiepileptika na MHD
Súčasne podávané	Koncentrácia	Koncentrácia
Karbamazepín	Pokles o 0 – 22 % (vzostup karbamazepínepoxidu o 30 %)	Pokles o 40 %
Klobazam	Nesledoval sa	Žiadny vplyv
Felbamát	Nesledoval sa	Žiadny vplyv
Lamotrigín	Žiadny vplyv	Žiadny vplyv
Fenobarbital	Vzostup o 14 – 15 %	Pokles o 30 – 31 %
Fenytoín	Vzostup o 0 – 40 %	Pokles o 29 – 35 %
Kyselina valproová	Žiadny vplyv	Pokles o 0 – 18 %

Ukázalo sa, že silné induktory enzýmov cytochrómu P450 a/alebo UGT (t.j. rifampicín, karbamazepín, fenytoín a fenobarbital) znižujú koncentráciu MHD v plazme/sére (29 – 49 %) u dospelých; u detí vo veku 4 až 12 rokov sa klírens MHD zvýšil v porovnaní s monoterapiou približne o 35 %, keď sa podávalo jedno z troch antiepileptík indukujúcich enzýmy. Súčasná liečba Trileptalom a lamotrigínom sa spájala so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov (nauzea, somnolencia, závraty a bolesť hlavy). Keď sa súčasne s Trileptalom podáva jedno alebo niekoľko antiepileptík, môže byť potrebné uvážiť od

prípadu k prípadu starostlivú úpravu dávky a/alebo monitorovanie plazmatických koncentrácií, najmä u pediatrických pacientov liečených súčasne lamotrigínom.

Pri Trileptale sa nepozorovala žiadna autoindukcia.

Iné liekové interakcie

Cimetidín, erytromycín, viloxazín, warfarín a dextropropoxyfén nemali účinok na farmakokinetiku MHD.

Interakcia medzi oxkarbazepínom a inhibítormi MAO je teoreticky možná vzhľadom na vzťah štruktúry oxkarbazepínu a tricyklických antidepresív.

Pacienti užívajúci tricyklické antidepresíva boli zaradení do klinických skúšaní a nepozorovali sa u nich klinicky významné interakcie.

Kombinácia lítia a oxkarbazepínu môže zvýšiť neurotoxické účinky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku a antikoncepcia

Trileptal môže vyvolať zlyhanie terapeutického účinku perorálnych antikoncepčných prostriedkov obsahujúcich etinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG) (pozri časti 4.4 a 4.5). Ženám v plodnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby Trileptalom používali vysoko účinnú antikoncepciu (podľa možnosti nie hormonálnu; napr. vnútromaternicové telieska).

Gravidita

Všeobecné riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami:

U liečenej populácie sa zaznamenalo zvýšenie výskytu malformácií pri polyterapii, najmä pri polyterapii zahŕňajúcej valproát.

Navyše sa účinná antiepileptická liečba nesmie prerušiť, pretože zhoršenie ochorenia škodí matke aj plodu.

Riziko súvisiace s oxkarbazepínom:

Je malé množstvo údajov u gravidných žien (300-1 000 ukončených gravidít). Údaje o oxkarbazepíne v súvislosti s vrodenými malformáciami sú však obmedzené. Celkový výskyt malformácií pri Trileptale nie je zvýšený v porovnaní s výskytom, ktorý sa pozoruje v celkovej populácii (2-3 %). Pri tomto množstve údajov však nemožno úplne vylúčiť mierne riziko teratogenity. Výsledky štúdie súvisiace s rizikom neurovývojových porúch u detí vystavených oxkarbazepínu počas gravidity sú rozporuplné a riziko nie je možné vylúčiť.

Vzhľadom na tieto údaje:

- Ak ženy užívajúce Trileptal otehotnejú alebo mienia otehotnieť, má sa starostlivo prehodnotiť použitie tohto lieku. Majú sa podávať najnižšie účinné dávky a vždy, keď je to možné, má sa aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity podávať monoterapia. Riziko vrodených abnormalít u potomkov žien liečených kombinovanou liečbou je väčší ako u tých, ktoré dostávajú monoterapiu.
- Počas gravidity sa nesmie prerušiť účinná antiepileptická liečba oxkarbazepínom, pretože zhoršenie ochorenia škodí matke aj plodu.

Monitorovanie a prevencia:

Niektoré antiepileptiká môžu prispievať k nedostatku kyseliny listovej, čo môže byť jednou z príčin abnormalít plodov. Odporúča sa suplementácia kyseliny listovej pred graviditou a počas nej. Keďže účinnosť tejto suplementácie nie je dokázaná, má sa ponúknuť špecifická antenatálna diagnostika aj ženám, ktoré dostávajú suplementárnu liečbu kyselinou listovou.

Údaje o obmedzenom počte žien naznačujú, že plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu oxkarbazepínu, 10-monohydroxyderivátu (MHD), sa počas gravidity môžu postupne znižovať. Odporúča sa pozorne sledovať klinickú odpoveď u žien liečených Trileptalom počas gravidity, aby sa výskyt epileptických záchvatov počas gravidity udržal dostatočne pod kontrolou. Je potrebné zvážiť stanovenie zmien plazmatickej koncentrácie MHD. Ak sa počas gravidity zvýšilo dávkovanie, má sa zvážiť monitorovanie popôrodných plazmatických koncentrácií MHD.

U novorodenca:

U novorodencov boli hlásené poruchy zrážavosti krvi pri antiepileptikách indukujúcich pečeneňové enzýmy. Ako bezpečnostné opatrenie sa má preventívne podávať vitamín K₁ matke počas posledných niekoľkých týždňov gravidity, ako aj novorodencovi.

Dojčenie

Oxkarbazepín a jeho aktívny metabolit (MHD) sa vylučujú do materského mlieka. Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že plazmatické koncentrácie MHD u dojčiat sú 0,2-0,8 µg/ml, čo zodpovedá 5 % plazmatickej koncentrácie MHD u matky. Hoci sa expozícia zdá byť nízka, nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Preto sa pri rozhodovaní, či dojiť počas užívania Trileptalu, má vziať do úvahy prínos dojčenia, ako aj potencionálne riziko nežiaducich účinkov u dojčaťa. Ak je dieťa dojčené, má sa sledovať z hľadiska nežiaducich účinkov, ako sú ospalosť a nízky prírastok hmotnosti.

Fertilita

Nie sú údaje o vplyve na fertilitu u ľudí.

Oxkarbazepín nemal žiadny účinok na fertilitu potkanov. Účinky na ukazovatele reprodukcie u samíc potkana sa pozorovali pri MHD v dávkach, ktoré sú porovnateľné s dávkami u ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trileptal má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri použití Trileptalu boli hlásené nežiaduce reakcie, ako sú závraty, somnolencia, ataxia, diplopia, neostré videnie, poruchy zraku, hyponatriémia a znížená úroveň vedomia (úplný zoznam nežiaducich reakcií, pozri časť 4.8), najmä na začiatku liečby alebo v súvislosti s úpravou dávky (častejšie vo fáze titrovania nahor). Pacienti preto majú byť primerane opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky sú somnolencia, bolesť hlavy, závraty, diplopia, nauzea, vracanie a únava, ktoré sa vyskytujú u viac ako 10 % pacientov.

Profil bezpečnosti sa zakladá na nežiaducich udalostiach z klinických skúšaní, ktoré sa vyhodnotili ako súvisiace s Trileptalom. Okrem toho sa zohľadnili klinicky významné správy o nežiaducich účinkoch z programov poskytovania lieku konkrétnym pacientom a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky (Tabuľka 1) sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce účinky zoradené zostupne podľa frekvencie. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Okrem toho je pre každý nežiaduci účinok uvedená zodpovedajúca kategória frekvencie podľa nasledujúcej konvencie (CIOMS III): veľmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$.

Tabuľka 1

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	leukopénia
Zriedkavé	útlm kostnej drene, aplastická anémia, agranulocytóza, pancytopénia, neutropénia
Veľmi zriedkavé	trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	

Zriedkavé	anafylaktické reakcie
Veľmi zriedkavé	precitlivenosť #
Poruchy endokrinného systému	
Časté	zvýšená telesná hmotnosť
Menej časté	hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	hyponatriémia†
Zriedkavé	syndróm podobný neprimeranej sekrécii ADH, s prejavmi a príznakmi ako letargia, nauzea, závraty, pokles osmolality séra (krvi), vracanie, bolesť hlavy, zmätenosť alebo iné neurologické prejavy a príznaky
Psychické poruchy	
Časté	agitovanosť (napr. nervozita), citová labilita, stav zmätenosti, depresia, apatia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	somnolencia, bolesť hlavy, závraty
Časté	ataxia, tremor, nystagmus, poruchy pozornosti, amnézia, poruchy reči (vrátane dyzartrie); častejšie počas titrovania dávky Trileptalu nahor
Poruchy oka	
Veľmi časté	diplopia
Časté	neostré videnie, poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi zriedkavé	átrioventrikulárna blokáda, arytmia
Poruchy ciev	
Menej časté	hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	vracanie, nauzea
Časté	hnačka, bolesť brucha, zápcha
Veľmi zriedkavé	pankreatitída a/alebo zvýšenie lipázy a/alebo amylázy
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi zriedkavé	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	exantém, alopecia, akné
Menej časté	urtikária
Zriedkavé	reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), angioedém, multiformný erytém (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Zriedkavé	U pacientov dlhodobo liečených Trileptalom bolo hlásené zníženie minerálnej denzity kostí, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny. Mechanizmus účinku Trileptalu na metabolizmus kostí sa nezistil.
Veľmi zriedkavé	systémový lupus erythematosus

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únavá
Časté	asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	zvýšenie pečenevých enzýmov, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi
Zriedkavé	zníženie T4 (s nejasnou klinickou významnosťou)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Menej časté	pády

Opis vybraných nežiaducich účinkov

#Hypersenzitivita (vrátane multiorgánovej precitlivenosti) charakterizovaná prejavmi ako exantém a horúčka. Môžu byť postihnuté iné orgány alebo systémy, ako krv a lymfatický systém (napr. eozinofília, trombocytopenia, leukopénia, lymfadenopatia, splenomegália), pečeň (napr. hepatitída, abnormálne testy funkcie pečene), svaly a kĺby (napr. opuch kĺbov, myalgia, artralgia), nervový systém (napr. hepatálna encefalopatia), obličky (napr. zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída, proteinúria), pľúca (napr. pulmonálny edém, astma, bronchospazmus, intersticiálna choroba pľúc, dyspnoe), angioedém.

† Často, do 2,7 %, sa počas užívania Trileptalu môže pozorovať koncentrácia sodíka v sére nižšia ako 125 mmol/l (pozri časť 4.4). Vo väčšine prípadov je hyponatriémia asymptomatická a nevyžaduje si úpravu liečby.

Hyponatriémia spojená s príznakmi a prejavmi ako kŕče, encefalopatia, znížená úroveň vedomia, zmätenosť (ďalšie nežiaduce účinky, pozri aj Poruchy nervového systému), poruchy videnia (napr. neostre videnie), hypotyreóza, vracanie a nauzea sú hlásené veľmi zriedkavo. Spravidla sa nízka koncentrácia sodíka v sére vyskytla počas prvých 3 mesiacov liečby Trileptalom, hoci boli pacienti, u ktorých klesla koncentrácia sodíka v sére <125 mmol/l po viac ako 1 roku od začatia liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Všeobecne bol bezpečnostný profil u detí podobný profilu pozorovanému u dospelých populácie (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa ojedinelé prípady predávkovania. Najvyššia užitá dávka bola približne 48 000 mg.

Príznaky

Poruchy rovnováhy elektrolytov a tekutín: hyponatriémia

Poruchy oka: diplopia, mióza, neostre videnie

Poruchy gastrointestinálneho traktu: nauzea, vracanie, hyperkinéza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: únavá

Vyšetrenia: znížená frekvencia dýchania, predĺženie QTc

Poruchy nervového systému: ospalosť a somnolencia, závraty, ataxia a nystagmus, tremor, poruchy koordinácie (abnormálna koordinácia), kŕče, bolesť hlavy, kóma, strata vedomia, dyskinéza

Psychické poruchy: agresivita, agitovanosť, stav zmätenosti

Poruchy ciev: hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: dyspnoe

Liečba

Nie je známe špecifické antidotum. Podľa potreby sa má podať symptomatická a podporná liečba. Má sa uvážiť odstránenie liečiva výplachom žalúdka a/alebo inaktivácia podaním aktívneho uhlia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty karboxamidu
ATC kód: N03AF02

Mechanizmus účinku

Farmakologickú aktivitu oxkarbazepínu vyvoláva primárne metabolit (MHD) (pozri časť 5.2). Predpokladá sa, že mechanizmus účinku oxkarbazepínu a MHD sa zakladá najmä na blokovanie sodíkových kanálov závislých od napätia, čo má za následok stabilizáciu nadmerne excitovaných neuronálnych membrán, tmenie opakovaných neurónových výbojov a zoslabenie šírenia synaptických impulzov. Okrem toho k antikonvulzívnym účinkom liečiva môže prispievať aj zvýšenie draslíkovej vodivosti a modulácia kalciových kanálov aktivovaných vysokým napätím. Nezistili sa žiadne významné interakcie s mozgovými neurotransmitermi alebo modulátormi receptorov.

Farmakodynamické účinky

Oxkarbazepín a jeho aktívny metabolit (MHD) sú účinné antikonvulzíva u zvierat. Chránili hlodavce pred generalizovanými tonicko-klonickými a v menšej miere klonickými záchvatmi a odstránili alebo znížili frekvenciu chronicky sa opakujúcich parciálnych záchvatov u opíc makak rézus s hliníkovými implantátmi. Nepozorovala sa tolerancia (t.j. zníženie antikonvulzívnej účinnosti) proti tonicko-klonickým záchvatom, keď sa myšiam a potkanom podával oxkarbazepín alebo MHD denne počas 5 dní alebo 4 týždňov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prospektívna, otvorená, multicentrická, nekomparatívna 24 týždňová pozorovacia post-marketingová štúdia sa vykonala v Indii. Zo študovanej populácie 816 pacientov bolo liečených monoterapiou oxkarbazepínu 256 pediatrických pacientov (1 mesiac až 19 rokov) s generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (či už sekundárnymi alebo primárnymi). Úvodná dávka oxkarbazepínu bola u všetkých pacientov > 6 rokov 8-10 mg/kg/deň podávaná rozdelená na dve čiastkové dávky. U 27 subjektov vo veku 1 mesiac až 6 rokov bola úvodná dávka v rozsahu 4,62 – 27,27 mg/kg/deň a udržiavacia dávka v rozsahu 4,29 – 30,00 mg/kg/deň. Primárny koncový ukazovateľ bol zníženie frekvencie záchvatov v 24. týždni oproti začiatočnému stavu. Vo vekovej skupine 1 mesiac až 6 rokov (n=27) sa počet záchvatov zmenil z 1 [rozsah] [1-12] na 0 [0-2], vo vekovej skupine od 7 rokov do 12 rokov (n=77) sa frekvencia zmenila z 1 [1-22] na 0 [0-1] a vo vekovej skupine 13-19 rokov (n=152) sa frekvencia zmenila z 1 [1-32] na 0 [0-3]. Neboli zistené žiadne osobitné bezpečnostné obavy u pediatrických pacientov. Údaje podporujúce pomer prínosu/rizika u detí do 6 rokov sú nepresvedčivé (pozri časť 4.2).

Na základe údajov z randomizovaných kontrolovaných štúdií sa použitie oxkarbazepínu neodporúča u detí vo veku do 6 rokov, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť nebola primerane preukázaná (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 17 rokov (n=31 pacientov vo veku od 6 do <17 rokov; n=189 pacientov vo veku <6 rokov) sa uskutočnili dve randomizované, zaslepené, dávkovo regulované štúdie účinnosti (Štúdia 2339 a Štúdia 2340). Okrem toho sa uskutočnilo množstvo otvorených štúdií, do ktorých boli zaradené deti. Všeobecne bol bezpečnostný profil oxkarbazepínu u mladších detí (< 6 rokov) podobný ako u starších detí (≥ 6 rokov). V niektorých štúdiách u mladších detí (< 4 roky) a starších detí (≥ 4 rokov) je však ≥ 5-násobný rozdiel v pomere pozorovaných pacientov s kŕčmi (7,9 % oproti 1,0 %) a so status epilepticus (5 % oproti 1 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Trileptalu sa oxkarbazepín úplne absorbuje a vo veľkom rozsahu metabolizuje na svoj farmakologicky aktívny metabolit (MHD).

Po jednorazovom podaní 600 mg Trileptalu zdravým mužským dobrovoľníkom nalačno priemerná hodnota C_{max} MHD bola 34 $\mu\text{mol/l}$ a zodpovedajúci medián t_{max} 4,5 hodiny.

V štúdií hmotnostnej rovnováhy u ľudí len 2 % celkovej rádioaktivity v plazme zodpovedali nezmenenému oxkarbazepínu, približne 70 % MHD a zvyšok bolo možné pripísať vedľajším sekundárnym metabolitom, ktoré sa rýchlo eliminovali.

Jedlo nemá vplyv na rýchlosť a mieru absorpcie oxkarbazepínu, preto možno Trileptal užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem MHD je 49 l.

Približne 40 % MHD sa viaže na sérové bielkoviny, hlavne na albumín. V terapeuticky významnom rozmedzí nezávisí väzba od koncentrácie v sére. Oxkarbazepín a MHD sa neviažu na kyslý alfa-1-glykoproteín.

Oxkarbazepín a MHD prestupujú cez placentu. V jednom prípade boli podobné plazmatické koncentrácie MHD u matky a novorodenca.

Biotransformácia

Oxkarbazepín sa v pečeni rýchlo redukuje cytosólovými enzýmami na MHD, ktorý primárne zodpovedá za farmakologický účinok Trileptalu. MHD sa ďalej metabolizuje konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Menšie množstvá (4 % dávky) sa oxidujú na farmakologicky neaktívny metabolit (10,11-dihydroxyderivát, DHD).

Eliminácia

Oxkarbazepín sa vylučuje z tela väčšinou vo forme metabolitov, ktoré sa prevažne vylučujú obličkami. Viac ako 95 % dávky sa objaví v moči, menej ako 1 % ako nezmenený oxkarbazepín. Na vylúčenie stolicou pripadá menej ako 4 % podanej dávky. Približne 80 % dávky sa vylučuje močom buď ako glukuronídy MHD (49 %), alebo ako nezmenený MHD (27 %), zatiaľ čo na neaktívny DHD pripadajú približne 3 % a na konjugáty oxkarbazepínu 13 % dávky.

Oxkarbazepín sa rýchlo eliminuje z plazmy s hodnotami zdanlivého polčasu medzi 1,3 a 2,3 hodinami. Naproti tomu zdanlivý polčas MHD v plazme je priemerne $9,3 \pm 1,8$ hodín.

Linearita/nelinearita

U pacientov sa dosiahnu rovnovážne koncentrácie MHD v plazme v priebehu 2 - 3 dní, keď sa Trileptal podáva dvakrát denne. V rovnovážnom stave je farmakokinetika MHD lineárna a vykazuje úmernosť dávke v rozmedzí dávok od 300 do 2 400 mg/deň.

Osobitné populácie pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Farmakokinetika a metabolizmus oxkarbazepínu a MHD sa vyhodnotili u zdravých dobrovoľníkov a osôb s poruchou funkcie pečene po jednorazovej perorálnej dávke 900 mg. Ľahká až stredne ťažká porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku oxkarbazepínu a MHD. Trileptal sa nesledoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Medzi klírensom kreatinínu a obličkovým klírensom MHD je lineárna korelácia. Keď sa Trileptal podá jednorazovo v dávke 300 mg, u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu

< 30 ml/min) sa predĺži polčas eliminácie MHD o 60 až 90 % (16 až 19 hodín) a AUC sa zvýši na dvojnásobok v porovnaní s dospelými s normálnou funkciou obličiek (10 hodín).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika Trileptalu sa hodnotila v klinických skúšaníach s pediatrickými pacientmi, ktorí užívali Trileptal v rozmedzí dávok 10 – 60 mg/kg/deň. Klírens MHD upravený podľa telesnej hmotnosti sa znižuje, keď sa vek a hmotnosť zvyšujú, až sa priblížia k hodnotám dospelých. Priemerný klírens upravený podľa telesnej hmotnosti u detí vo veku 4 až 12 rokov je približne o 40 % vyšší ako u dospelých. Preto očakávaná expozícia MHD u týchto detí je asi dvojtretinová oproti dospelým, keď sa im podá podobná dávka upravená podľa telesnej hmotnosti. Očakáva sa, že pri zvyšovaní hmotnosti u pacientov vo veku 13 rokov a viac dosiahne klírens MHD upravený podľa telesnej hmotnosti hodnoty ako u dospelých.

Gravidita

Údaje u obmedzeného počtu žien naznačujú, že koncentrácie MHD v plazme sa počas gravidity môžu postupne znižovať (pozri časť 4.6).

Starší ľudia

Po jednorazovom podaní (300 mg) a opakovanom podávaní (600 mg/deň) Trileptalu starším dobrovoľníkom (vo veku 60 – 82 rokov) boli maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC MHD o 30 až 60 % vyššie ako u mladších dobrovoľníkov (vo veku 18 – 32 rokov). Porovnanie klírnsu kreatinínu u mladších a starších dobrovoľníkov naznačujú, že rozdiel spôsobilo zníženie klírnsu kreatinínu súvisiace s vekom. Nie sú potrebné osobitné odporúčania pre dávkovanie, pretože terapeutické dávky sa upravujú individuálne.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s pohlavím u detí, dospelých alebo starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje zo skúšaní farmakologickej bezpečnosti a genotoxicity s oxkarbazepínom a farmakologicky aktívnym metabolitom, monohydroxyderivátom (MHD), nenaznačili osobitné riziko pre ľudí.

Dôkazy o nefrotoxícite sa zaznamenali v skúšaníach toxicity pri opakovanom podávaní u potkanov, ale nie u psov a myší.

Imunotoxicita

Imunostimulačné testy u myší ukázali, že MHD (a v menšej miere oxkarbazepín) môžu vyvolať oneskorené reakcie z precitlivosti.

Mutagenita

Oxkarbazepín zvýšil frekvencie mutácií v jednom Amesovom teste *in vitro* bez metabolickej aktivácie u jedného z piatich bakteriálnych kmeňov. Oxkarbazepín a MHD vyvolali zvýšenie počtu chromozómových aberácií a/alebo polyploidie v stanovení *in vitro* bez metabolickej aktivácie v ováriu čínskeho škrečka. MHD bol negatívny v Amesovom teste a žiadna mutagénna alebo klastogénna aktivita sa nezistila ani pri oxkarbazepíne, ani pri MHD *in vitro* v bunkách V79 čínskeho škrečka. Oxkarbazepín aj MHD boli negatívne v stanovení *in vivo* klastogénnych alebo aneugenických účinkov (tvorba mikronukleov) v kostnej dreni potkana.

Reprodukčná toxicita

Oxkarbazepín neovplyvnil fertilitu u oboch pohlaví potkana pri perorálnych dávkach do 150 mg/kg/deň, pre ktoré nebolo stanovené rozmedzie bezpečnosti. U samíc sa však pozorovalo narušenie estrálnych cyklov a znížený počet corpora lutea, nidácií a živých embryí pri dávkach MHD, ktoré sú porovnateľné s dávkami u ľudí (pozri časť 4.6).

Štandardné skúšania reprodukčnej toxicity na hlodavcoch a králikoch preukázali také účinky, ako je zvýšenie incidencie embryofetálnej mortality a/alebo isté spomalenie antenatálneho a/alebo postnatálneho rastu potomstva pri dávkach toxických pre matky. Zvýšil sa počet malformácií u plodov potkanov v jednom z ôsmich skúšaní embryofetálnej toxicity, ktoré sa vykonali buď s oxkarbazepínom, alebo s MHD v dávkach, ktoré vyvolali toxické účinky aj u matiek (pozri časť 4.6).

Karcinogenita

V skúšaniach karcinogenity podávanie zvieratám vyvolalo nádory pečene (potkany a myši), semenníkov a granulárnych buniek samičích pohlavných orgánov (potkany). Výskyt nádorov pečene bol najpravdepodobnejšie dôsledkom indukcie pečenej mikrozómových enzýmov; indukčný účinok, hoci ho nemožno vylúčiť, je slabý alebo nevzniká u pacientov, ktorý sa liečia Trileptalom. Nádory semenníkov mohli byť spôsobené zvýšenými koncentraciami luteinizačného hormónu. Pretože u ľudí k takémuto zvýšeniu nedochádza, tieto nádory sa nepovažujú za klinicky významné. Zvýšenie výskytu nádorov granulárnych buniek samičích pohlavných orgánov (krčku maternice a pošvy) sa zaznamenalo v štúdiu karcinogenity MHD na potkanoch. Tieto účinky sa vyskytli pri expozíciách porovnateľných s predpokladanou klinickou expozíciou. Mechanizmus vzniku týchto nádorov sa úplne nevysvetlil, ale mohol súvisieť so zvýšenými koncentraciami estradiolu špecifickými pre potkany. Klinický význam týchto nádorov je nejasný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

koloidný oxid kremičitý bezvodý
mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
krospovidón
stearát horečnatý

Obalová vrstva tablety:

hypromelóza
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 8000
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister s 10 tabletami.
Materiál blistra: PVC/PE/PVDC, zadná strana z hliníkovej fólie.

Blistrové balenie s 50 alebo 100 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Slovakia s.r.o.
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0336/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. februára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024