

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
TRILEPTAL

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trileptal® Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία 150 mg

Trileptal® Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία 300 mg

Trileptal® Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία 600 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg, 300 mg ή 600mg oxcarbazepine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

150mg: Δισκία ωσειδή ανοιχτού γκρι χρώματος, με χαραγή και στις δύο πλευρές. Φέρουν εντύπωμα T/D στη μία πλευρά και C/G στην άλλη .

300 mg: Δισκία ωσειδή, κίτρινα με χαραγή και στις δύο πλευρές. Φέρουν εντύπωμα TE/TE στη μία πλευρά και CG/CG στη άλλη.

600mg: Δισκία ωσειδή ανοιχτού ρόζ χρώματος, με χαραγή και στις δύο πλευρές. Φέρουν εντύπωμα TF/TF στη μία πλευρά και CG/CG στην άλλη .

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trileptal ενδείκνυται για την θεραπεία των εστιακών επιληπτικών σπασμών με ή χωρίς δευτερογενείς γενικευμένους τονικοκλονικούς επιληπτικούς σπασμούς.

Το Trileptal ενδείκνυται για χρήση σαν μονοθεραπεία ή σαν συμπληρωματική θεραπεία, σε ενήλικες και σε παιδιά από 6 ετών και άνω.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Δοσολογία

Στην μονοθεραπεία και στην συμπληρωματική θεραπεία, η θεραπευτική αγωγή με Trileptal αρχίζει με μία κλινικά αποτελεσματική δόση, η οποία χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις. Η δόση μπορεί να αυξηθεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Όταν άλλο/α αντιεπιληπτικό/ά φαρμακευτικό/ά προϊόν/ντα αντικαθίστανται με Trileptal, η δόση του/των συγχρόνως χορηγουμένου/ων αντιεπιληπτικού/ών προϊόντος/ων θα πρέπει να μειώνεται βαθμιαία με την έναρξη της θεραπείας με Trileptal. Όταν χορηγείται σαν συμπληρωματική αγωγή, καθώς αυξάνεται η συνολική ποσότητα των αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων του ασθενή, η δόση του/των συγχρόνως χορηγουμένου/ων αντιεπιληπτικού/ών φαρμακευτικού/ών προϊόντος/ων μπορεί να χρειασθεί να μειωθεί και /ή η δόση του Trileptal να αυξηθεί με πιο αργούς ρυθμούς (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Trileptal μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις ισχύουν για όλους τους ασθενείς, όταν δεν υφίσταται μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Για να εφαρμοσθεί η καλύτερη δυνατή θεραπεία με Trileptal, ο έλεγχος των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα δεν είναι αναγκαίος

Τα δισκία είναι χαραγμένα στην μέση και έτσι μπορούν να κοπούν για να διευκολύνονται οι

ασθενείς στην κατάποσή τους, δεν μπορούν όμως να διαχωρισθούν σε δύο ίσες δόσεις. Για τα παιδιά, που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία ή όπου η απαιτούμενη δοσολογία δεν μπορεί να χορηγηθεί με τα δισκία, το Trileptal είναι διαθέσιμο σε πόσιμο εναιώρημα.

Ενήλικες

Μονοθεραπεία

Η θεραπεία με Trileptal πρέπει να αρχίζει με δόση 600 mg/ημερησίως (8-10 mg/kg/ημέρα), χορηγούμενα σε δύο διηρημένες δόσεις. Εάν ενδείκνυται κλινικά, η δοσολογία μπορεί να αυξάνεται κατά 600mg το μέγιστο ημερησίως ανά διαστήματα εβδομάδος από την αρχική δόση, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική ανταπόκριση. Καλά θεραπευτικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε δόσεις μεταξύ 600 mg/ημέρα και 2400 mg/ημέρα.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σε ασθενείς που δεν βρίσκονταν σε θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, έδειξαν ότι τα 1200mg/ημερησίως είναι μία αποτελεσματική δόση. Ωστόσο η δόση των 2400mg/ημέρα έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματική στους περισσότερους ανθεκτικούς ασθενείς που άλλαξαν αγωγή από άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε μονοθεραπεία με Trileptal.

Σε ελεγχόμενο νοσοκομειακό περιβάλλον, έχουν πραγματοποιηθεί αυξήσεις της δόσης μέχρι τα 2.400mg/ημέρα μέσα σε 48 ώρες.

Συμπληρωματική θεραπεία

Η αγωγή με Trileptal θα πρέπει να αρχίζει με μία δόση 600 mg/ημερησίως (8-10 mg/kg/ημέρα), χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις. Εάν ενδείκνυται κλινικά, η δοσολογία μπορεί να αυξάνεται κατά 600mg το μέγιστο ημερησίως ανά διαστήματα εβδομάδος από την αρχική δόση, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική ανταπόκριση. Καλή θεραπευτική ανταπόκριση έχει παρατηρηθεί σε δόσεις μεταξύ 600mg/ημέρα και 2400mg/ημέρα.

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη συμπληρωματικής θεραπείας, φάνηκε ότι ημερήσιες δόσεις από 600 έως 2400mg/ημέρα είναι αποτελεσματικές, παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχτούν τη δόση των 2400mg/ημέρα χωρίς μείωση των συγχωρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων, κυρίως λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Κ.Ν.Σ. Δεν έχουν συστηματικά μελετηθεί, σε κλινικές μελέτες, ημερήσιες δόσεις άνω των 2400mg/ημέρα.

Ηλικιωμένοι

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια). Για ασθενείς με κίνδυνο υπονατραιμίας βλέπε παράγραφο 4.4.

Παιδιά

Σε μονοθεραπεία και σε συμπληρωματική θεραπεία, η χορήγηση του Trileptal θα πρέπει να αρχίζει με δόση 8-10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Σε συμπληρωματική θεραπεία, παρατηρήθηκαν θεραπευτικά αποτελέσματα με μέση δόση συντήρησης περίπου 30 mg/kg/ημέρα. Εάν ενδείκνυται κλινικά, η δοσολογία μπορεί να αυξάνεται κατά 10mg/kg το μέγιστο ημερησίως ανά διαστήματα μιας εβδομάδος από την αρχική δόση, μέχρι την μέγιστη δόση των 46 mg/kg/ημέρα, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική ανταπόκριση. (βλ. παράγραφο 5.2.).

Το Trileptal συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του έχει αξιολογηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που συμμετείχαν περίπου 230 παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών (μέχρι 1 μηνός). Το Trileptal δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών λόγω του ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν αποδειχθεί επαρκώς. Όλες οι παραπάνω συνιστώμενες δόσεις (ενηλίκων, ηλικιωμένων και παιδιών) βασίζονται σε δόσεις μελετημένες σε κλινικές μελέτες για όλες τις ηλικίες ασθενών. Ωστόσο χαμηλότερες αρχικές δόσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν όπου χρειάζεται.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Το Trileptal δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και επομένως χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2.).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό), η θεραπεία με Trileptal θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνήθους δόσης έναρξης (300 mg/ημερησίως) και να αυξάνεται ανά διαστήματα το λιγότερο μιάς εβδομάδας μέχρις ότου επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 5.2).

Στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πιθανόν να απαιτηθεί μεγαλύτερη προσοχή κατά την βαθμιαία αύξηση των δόσεων.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I (άμεσες) οι οποίες περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό κνήδωση, αγγειοοίδημα και περιστατικά αναφυλαξίας έχουν αναφερθεί κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Περιστατικά αναφυλαξίας και αγγειοοιδήματος που εμπλέκουν το λάρυγγα, τη γλωττίδα, τα χείλη και τα βλέφαρα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν την πρώτη ή επακόλουθη δόση Trileptal. Αν κάποιος ασθενής παρουσιάσει αυτές τις αντιδράσεις μετά από θεραπεία με Trileptal το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά μια εναλλακτική θεραπεία

Ασθενείς που εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην carbamazepine, θα πρέπει να ενημερώνονται για το ότι ποσοστό περίπου 25-30% αυτών των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις) με το Trileptal (βλ. παράγραφο 4.8). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων πολυοργανικών αντιδράσεων, μπορεί επίσης να συμβούν και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό υπερευαισθησίας στην καρβαμαζεπίνη. Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν το δέρμα το ήπαρ, το αίμα και το λεμφικό σύστημα, ή άλλα όργανα είτε μεμονωμένα είτε μαζί στο πλαίσιο μιας συστηματικής αντίδρασης. (βλ. παράγραφο 4.8) Γενικά, εάν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, το Trileptal θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως

Δερματολογικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell's) και πολύμορφο ερύθημα με τη χρήση του Trileptal. Οι ασθενείς με σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις μπορεί να χρειαστεί να νοσηλευτούν, καθώς αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή τους και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι θανατηφόρες. Τα περιστατικά που συσχετίστηκαν με τη χρήση του Trileptal αφορούσαν τόσο παιδιά όσο και ενήλικες. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων ήταν 19 ημέρες. Έχουν αναφερθεί αρκετές μεμονωμένες περιπτώσεις επανεμφάνισης σοβαρών δερματολογικών αντιδράσεων, όταν επαναχορηγήθηκε Trileptal. Εάν ο ασθενής εμφανίσει δερματολογικές αντιδράσεις με το Trileptal θα πρέπει αυτός άμεσα να αξιολογηθεί και να διακοπεί το Trileptal εκτός εάν το εξάνθημα δεν συσχετίζεται με το φάρμακο. Σε περίπτωση που διακοπεί η θεραπεία, θα πρέπει να αντικατασταθεί το Trileptal με ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων λόγω διακοπής. Το Trileptal δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία λόγω αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπονατρίαμια

Σε ποσοστό μέχρι 2,7% των ασθενών που λαμβάνουν Trileptal, έχουν παρατηρηθεί επίπεδα νατρίου του ορού κάτω από 125 mmol/l, συνήθως χωρίς συμπτωματολογία και χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της θεραπείας. Η εμπειρία από κλινικές μελέτες δείχνει ότι τα επίπεδα νατρίου του ορού επιστρέφουν στο φυσιολογικό, όταν μειωθεί η δόση του Trileptal, όταν διακόπτεται η αγωγή ή όταν ο ασθενής αντιμετωπίζεται συντηρητικά (π.χ. περιορισμός λήψης υγρών). Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες νεφρικές καταστάσεις που συσχετίζονται με χαμηλό νάτριο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το νάτριο (π.χ.

διουρητικά, desmopressin) καθώς επίσης και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (π.χ. ινδομεθακίνη), πρέπει τα επίπεδα του νατρίου του ορού να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εν συνεχεία, τα επίπεδα νατρίου του ορού πρέπει να προσδιορίζονται μετά από περίπου δύο εβδομάδες και στη συνέχεια ανά μηνιαία διαστήματα για τους τρεις πρώτους μήνες της θεραπείας ή σύμφωνα με τις κλινικές ανάγκες. Πιθανόν αυτοί οι παράγοντες κινδύνου να ισχύουν ιδιαίτερα στους υπερήλικες ασθενείς. Για ασθενείς σε θεραπεία με Trileptal όταν ξεκινούν να παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το νάτριο, πρέπει να ακολουθείται η ίδια αντιμετώπιση ως προς τον έλεγχο του νατρίου. Γενικά εάν κατά τη θεραπεία με Trileptal εμφανισθούν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν υπονατριάτιδα (βλ. παράγραφο 4.8), θα πρέπει να γίνεται μέτρηση του νατρίου του ορού. Οι άλλοι ασθενείς θα πρέπει να κάνουν μέτρηση του νατρίου του ορού, σαν ένα μέρος των συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων.

Όλοι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δευτερογενή καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να ζυγίζονται τακτικά για να γίνεται αντιληπτή η τυχόν κατακράτηση υγρών. Σε περίπτωση κατακράτησης υγρών ή επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας, πρέπει να ελέγχεται το νάτριο ορού. Εάν παρατηρηθεί υπονατριάτιδα, ο περιορισμός της λήψης υγρών είναι αποτελεσματικό μέτρο αντιμετώπισης. Καθώς η oxcarbazepine, πολύ σπάνια, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της καρδιακής αγωγιμότητας, ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές αγωγιμότητας (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αρρυθμία) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Ηπατική λειτουργία

Έχουν αναφερθεί, πολύ σπάνια, περιπτώσεις ηπατίτιδας, οι οποίες τις περισσότερες φορές, αντιμετωπίστηκαν ικανοποιητικά. Όταν υπάρχει υποψία ηπατίτιδας, θα πρέπει να εξετάζεται η ηπατική λειτουργία και αν απαιτείται να διακόπτεται το Trileptal.

Αιματολογικές επιδράσεις

Πολύ σπάνια περιστατικά ακοκιοκυτταραιμίας, απλαστικής αναιμίας και πανκυτταροπενίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν Trileptal κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. (βλ. παράγραφο 4.8) Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του φαρμάκου σε περίπτωση που παρουσιαστούν στοιχεία σοβαρής καταστολής του μυελού των οστών.

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φάρμακα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετά-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελέτων αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς (βλ. παράγραφο 5.1). Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστοί και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου.

Κατά συνέπεια οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι η σύγχρονη χρήση του Trileptal με ορμονικά αντισυλληπτικά, μπορεί να καταστήσει αυτό τον τύπο αντισυλληπτικής μεθόδου αναποτελεσματικό (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν γίνεται χρήση του Trileptal, συνιστώνται πρόσθετοι, μη ορμονικοί τρόποι αντισύλληψης.

Οινόπνευμα

Επιβάλλεται προσοχή, εάν λαμβάνεται οινόπνευμα κατά την θεραπεία με Trileptal, λόγω πιθανού πρόσθετου κατασταλτικού αποτελέσματος.

Διακοπή

Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, το Trileptal θα πρέπει να διακόπτεται βαθμιαίως, για να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα αυξημένης συχνότητας επιληπτικών

σπασμών.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Επαγωγή ενζύμων

Η oxcarbazepine και ο φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της (το παράγωγο μονοϋδροξέος, MHD) είναι ασθενείς επαγωγείς *in vitro* και *in vivo*, των ενζύμων του κυττοχρώματος P450 CYP3A4 και CYP3A5, που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό πολύ μεγάλου αριθμού φαρμάκων όπως για παράδειγμα, των ανοσοκατασταλτικών (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους), των από του στόματος αντισυλληπτικών (βλέπε παρακάτω), και μερικών άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. καρβαμαζεπίνη) με αποτέλεσμα χαμηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων (βλ. τον πίνακα παρακάτω που συνοψίζει τα αποτελέσματα με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα).

In vitro, η oxcarbazepine και το MHD είναι ασθενείς επαγωγείς των UDP-γλυκουρονυλ-τρανσφερασών (δεν είναι γνωστή η επίδραση των ειδικών ενζύμων σε αυτή την οικογένεια). Επομένως *in vivo* η oxcarbazepine και το MHD μπορεί να έχουν μια μικρή επαγωγική δράση στον μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αποβάλλονται κυρίως με σύζευξη μέσω των UDP-γλυκουρονυλ-τρανσφερασών. Όταν ξεκινάει η θεραπεία με Trileptal ή αλλάξει η δοσολογία, θα χρειαστούν 2 με 3 εβδομάδες για να φτάσουμε τα νέα επίπεδα της επαγωγής. Σε περίπτωση διακοπής της αγωγής με Trileptal, ενδέχεται να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης της συγχρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Αυτό θα πρέπει να αποφασίζεται βάση του κλινικού ελέγχου και / ή του ελέγχου των επιπέδων στο πλάσμα. Η επαγωγή είναι πιθανό να μειώνεται σταδιακά μετά από 2 με 3 εβδομάδες μετά την διακοπή.

Ορμονικά αντισυλληπτικά: Το Trileptal έχει δείξει ότι έχει επίδραση και στα δύο συστατικά, ethinylestradiol (EE) και levonorgestrel (LNG), των από του στόματος αντισυλληπτικών. Οι μέσες τιμές AUC των EE και LNG ήταν μειωμένες κατά 48-52 % και 32-52 % αντίστοιχα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση του Trileptal με τα ορμονικά αντισυλληπτικά μπορεί να τα καταστήσει μη αποτελεσματικά (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάποια άλλη αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης.

Αναστολή ενζύμων

Η oxcarbazepine και το MHD αναστέλλουν το CYP2C19. Κατά συνέπεια, θα μπορούσαν να προκύψουν αλληλεπιδράσεις με την σύγχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων Trileptal και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C19 (π.χ. φαινυτοΐνη). Τα επίπεδα της φαινυτοΐνης στο πλάσμα αυξήθηκαν μέχρι 40% όταν το Trileptal χορηγήθηκε σε δόσεις μεγαλύτερες των 1200 mg/ημερησίως (βλέπε τον παρακάτω πίνακα που συνοψίζει τα αποτελέσματα με άλλα αντιεπιληπτικά). Σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης της συγχρηγούμενης φαινυτοΐνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές μελέτες έγινε αξιολόγηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Trileptal και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Στον ακόλουθο πίνακα, συνοψίζονται τα αποτελέσματα αυτών των αλληλεπιδράσεων επί της μέσης AUC και της C_{min}.

Περίληψη αλληλεπιδράσεων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων με Trileptal

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα	Επίδραση του Trileptal στα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα	Επίδραση αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στο MHD
Συγχρηγούμενα	Συγκέντρωση	Συγκέντρωση
Καρβαμαζεπίνη	0-22% μείωση (30% αύξηση του εποξειδίου	40% μείωση

Κλομπαζάμη	της καρβαμαζεπίνης) Δεν έχει μελετηθεί	Καμία επίδραση
Φελμπαμάτη	Δεν έχει μελετηθεί	Καμία επίδραση
Λαμοτριγίνη	Μικρή μείωση*	Καμία επίδραση
Φαινοβαρβιτόνη	14-15% αύξηση	30-31% μείωση
Φαινυτοΐνη	0-40% αύξηση	29-35% μείωση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	0-18% μείωση.

* Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η oxcarbazepine μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα στη μείωση της συγκέντρωσης της λαμοτριγίνης, πιθανά με ιδιαίτερη σημασία στα παιδιά, αλλά η δυνατότητα αλληλεπίδρασης της oxcarbazepine εμφανίζεται μικρότερη από αυτή που παρατηρείται με τα συγχορηγούμενα φάρμακα που επάγουν ένζυμα (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτόνη και φαινυτοΐνη).

Έχει αποδειχθεί, ότι ισχυροί επαγωγείς των ενζύμων του κυττοχρώματος P450 (δηλ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτόνη), μειώνουν τα επίπεδα του MHD στο πλάσμα (29-40%) ενηλίκων. Σε παιδιά ηλικίας 4 έως 12 ετών, η κάθαρση του MHD αυξάνεται, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, μέχρι περίπου 35% όταν δίνεται ένα από τα τρία αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Trileptal με λαμοτριγίνη έχει συσχετιστεί με έναν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθυμητών ενεργειών (ναυτία, υπνηλία, ζάλη και κεφαλαλγία). Όταν ένα ή περισσότερα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα με το Trileptal, θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση η προσεκτική ρύθμιση της δοσολογίας και /ή ο έλεγχος των επιπέδων του πλάσματος, ιδιαίτερα στους παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα λαμοτριγίνη.

Με το Trileptal, δεν έχει παρατηρηθεί αυτο-επαγωγή.

Άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Η σιμετιδίνη, η ερυθρομυκίνη, η βιλοξαζίνη, η βαρφαρίνη και η δεξτροπροποξυφαίνη δεν έχουν κανένα αποτέλεσμα επί της φαρμακοκινητικής του MHD.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της oxcarbazepine και των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) πιθανόν βασίζεται στη δομική σχέση της oxcarbazepine με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Ασθενείς σε θεραπεία με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είχαν περιληφθεί σε κλινικές μελέτες και δεν παρατηρήθηκε καμία κλινική σχέση αλληλεπίδρασης. Πιθανά ο συνδυασμός του λιθίου με την oxcarbazepine να προκαλέσει αυξημένη νευροτοξικότητα.

4.6. Κύηση και Γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετικός με την επιληψία και με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά:

Έχει αποδειχθεί ότι στα τέκνα γυναικών με επιληψία, ο επιπολασμός δυσπλασιών είναι δύο με τρεις φορές μεγαλύτερος από το 3% περίπου του γενικού πληθυσμού. Έχει παρατηρηθεί αύξηση των δυσπλασιών, σε πληθυσμό που βρίσκεται σε θεραπεία με πολλά φάρμακα. Όμως, δεν έχει διευκρινιστεί ο βαθμός στον οποίο η θεραπεία και /ή η πάθηση είναι υπεύθυνες.

Επιπλέον, η αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιδείνωση της νόσου είναι επιζήμια για την μητέρα και το έμβρυο.

Κίνδυνος σχετικός με την oxcarbazepine:

Τα κλινικά δεδομένα της έκθεσης στη διάρκεια εγκυμοσύνης είναι ακόμη ελλιπή, ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί η πιθανότητα τερατογένεσης με το oxcarbazepine. Σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν

αύξηση της εμβρυϊκής θνητότητας, καθυστέρηση ανάπτυξης και δυσπλασίες σε τοξικά για τη μητέρα επίπεδα δόσης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα:

- Εάν οι γυναίκες που λαμβάνουν Trileptal μείνουν έγκυες ή προγραμματίζουν να μείνουν, η χρησιμοποίηση αυτού του προϊόντος θα πρέπει προσεκτικά να επανεξεταστεί. Θα πρέπει να χορηγείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση και όπου είναι δυνατόν, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών της εγκυμοσύνης.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης δυσπλασιών και να δίνεται η ευκαιρία για προγενετικό έλεγχο.
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μια αποτελεσματική αντιεπιληπτική θεραπεία με οξκαρβαζεπίνη δεν θα πρέπει να διακόπτεται, καθώς η επιδείνωση της νόσου είναι επιζήμια για την μητέρα και το έμβryo.

Παρακολούθηση και πρόληψη:

Τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να συμβάλλουν στην ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος, που είναι πιθανόν η αιτία που προκαλεί τις εμβρυακές ανωμαλίες. Συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος πριν και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Καθώς δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των συμπληρωμάτων, μια ειδική προγεννητική διάγνωση πρέπει να γίνεται, ακόμη και για τις γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με φυλλικό οξύ.

Δεδομένα από ένα μικρό αριθμό γυναικών υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη της οξκαρβαζεπίνης, δηλαδή του 10-μονοϋδροξυ παραγώγου (MHD) στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν σταδιακά καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με Trileptal κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ώστε να εξασφαλιστεί ότι επαρκής έλεγχος των κρίσεων διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο προσδιορισμός των μεταβολών των συγκεντρώσεων MHD στο πλάσμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' οψιν. Αν οι δόσεις έχουν αυξηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα επίπεδα MHD στο πλάσμα μετά τον τοκετό θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' οψιν για παρακολούθηση.

Για το νεογνό:

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαθέσεις σε νεογνήτα που προκλήθηκαν από αντιεπιληπτικούς παράγοντες. Σαν προφύλαξη πρέπει να χορηγείται βιταμίνη K1 τις τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης καθώς επίσης και στο νεογνήτο.

Γαλουχία

Η oxcarbazepine και ο δραστικός της μεταβολίτης (MHD) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Βρέθηκε μια αναλογία συγκέντρωσης γαλακτος προς πλάσμα 0,5 και για τους δύο. Είναι άγνωστα τα αποτελέσματα στο νεογνό το οποίο εκτίθεται στο Trileptal μέσω αυτής της οδού. Συνεπώς, το Trileptal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η χρήση του Trileptal έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8). Δια τούτο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι οι φυσικές και νοητικές ικανότητες που χρειάζονται κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων ενδέχεται να έχουν μειωθεί.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, διπλωπία, ναυτία, έμετος και κόπωση και συμβαίνουν σε περισσότερους από το 10% των ασθενών.

Το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά οργανικό σύστημα, βασίζεται στις ανεπιθύμητες

ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες και οι οποίες κρίθηκαν ότι είχαν σχέση με το Trileptal. Επί πλέον, ελήφθησαν υπ' όψιν αναφορές με κλινική σημασία σχετικές με ανεπιθύμητες ενέργειες από προγράμματα παρακολούθησης μεμονωμένων ασθενών καθώς και η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Υπολογισμός συχνότητας* : πολύ συχνές: $\geq 1/10$, συχνές: $\geq 1/100$ - $< 1/10$, όχι συχνές: $\geq 1/1,000$ - $< 1/100$, σπάνιες: $\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$, πολύ σπάνιες: $< 1/10,000$ μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<p>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</p> <p>όχι συχνές: Πολύ σπάνιες Μη γνωστές</p>	<p>Λευκοπενία Θρομβοπενία Καταστολή του μυελού των οστών, απλαστική αναιμία, ακοκιοκυτταραιμία</p>
<p>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</p> <p>Πολύ σπάνιες</p> <p>Μη γνωστές</p>	<p>υπερευαισθησία περιλαμβανομένης της πολυοργανικής υπερευαισθησίας)(που χαρακτηρίζεται από στοιχεία όπως το εξάνθημα και ο πυρετός, Άλλα όργανα ή συστήματα μπορεί να επηρεαστούν όπως το αίμα και το λεμφικό σύστημα(π.χ. ηωσινοφιλία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία) το ήπαρ, (π.χ. μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα) μύς και αρθρώσεις (π.χ.οίδημα των αρθρώσεων, μυαλγία αρθραλγία) το νευρικό σύστημα, (π.χ. ηπατική εγκεφαλοπάθεια), οι νεφροί (π.χ. πρωτεϊνουρία, διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια), οι πνεύμονες, (π.χ. δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, άσθμα, βρογχόσπασμος, διάμεση πνευμονική νόσος), αγγειοοίδημα.</p> <p>Αναφυλακτικές αντιδράσεις</p>
<p>Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής</p> <p>Συχνές Πολύ σπάνιες</p>	<p>υπονατρίαμια</p> <p>υπονατρίαμια που συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα όπως επιληπτικοί σπασμοί, σύγχυση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια (βλ. επίσης διαταραχές του νευρικού συστήματος για επιπλέον ανεπιθύμητες δράσεις), διαταραχές της όρασης (π.χ. θάμβος όρασης), έμετοι, ναυτία**</p>

Μη γνωστές	υποθυρεοειδισμός
Ψυχικές διαταραχές Συχνές	κατάσταση σύγχυσης, κατάθλιψη, απάθεια, ανησυχία (π.χ. νευρικότητα), συναισθηματική αστάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές,	υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη αταξία, μυϊκός τρόμος, νυσταγμός, διαταραχές στη συγκέντρωση, αμνησία
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές Συχνές	διπλωπία θάμβος όρασης, διαταραχές όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές	ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές Πολύ σπάνιες	αρρυθμία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές Πολύ σπάνιες	ναυτία, εμετός διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακά άλγη παγκρεατίτιδα και /ή αύξηση της λιπάσης και /ή της αμυλάσης
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Πολύ σπάνιες	ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Ασυνήθεις Πολύ σπάνιες	εξάνθημα, αλωπεκία, ακμή κνίδωση αγγειοίδημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell's), πολύμορφο ερύθημα (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού	

ιστού Πολύ σπάνιες	συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές Συχνές	κόπωση αδυναμία
Ερευνες Ασυνήθεις Μη γνωστές	αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος μείωση της T4 (δεν είναι ξεκάθαρη η κλινική σημαντικότητα)

**Πολύ σπάνια, κατά την διάρκεια χρήσης του Trileptal, μπορεί να αναπτυχθεί κλινικά σημαντική υπονατρίαμια (νάτριο <125mmol/l). Αυτό γενικά συμβαίνει κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας με Trileptal. Όμως υπήρξαν ασθενείς που αρχικά εμφάνισαν νάτριο ορού <125mmol/l για περισσότερο από 1 χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9. Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη δόση που ελήφθη ήταν περίπου 24.000 mg. Όλοι οι ασθενείς ανένησαν με συμπτωματική θεραπεία. Στα συμπτώματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνεται η υπνηλία, η ζάλη, η ναυτία, οι εμετοί, η υπερκινησία, η υπονατρίαμια, η αταξία και ο νυσταγμός. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Θα πρέπει να εφαρμόζεται η κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπευτική αγωγή. Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να απομακρύνεται με πλύση στομάχου και /ή αδρανοποίηση με την χορήγηση ενεργού άνθρακος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιεπιληπτικά Κωδικός ATC: N03A F02

Φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα

Η φαρμακολογική δράση της oxcarbazepine, ασκείται κυρίως μέσω του μεταβολίτη της oxcarbazepine (MHD) (βλ. παράγραφο 5.2). Ο μηχανισμός δράσης της oxcarbazepine και του MHD πιστεύεται ότι βασίζεται κυρίως στον αποκλεισμό των διαύλων νατρίου που είναι ευαίσθητοι στις διαφορές δυναμικού, προκαλώντας έτσι σταθεροποίηση των υπερδιεγερμένων μεμβρανών των νευρώνων, αναστολή της επαναληπτικής πυροδότησης των νευρώνων και περιορισμό της εξάπλωσης των συναπτικών ώσεων. Επιπροσθέτως, η αυξημένη αγωγιμότητα του καλίου και η τροποποίηση των διαύλων ασβεστίου που ενεργοποιούνται από υψηλή διαφορά δυναμικού, μπορεί να συμβάλουν επίσης στην αντιεπιληπτική δράση. Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου ή με θέσεις τροποποιητικών υποδοχέων.

Η oxcarbazepine και ο δραστικός μεταβολίτης της (MHD), είναι ισχυρά και αποτελεσματικά αντιεπιληπτικά φάρμακα στα πειραματόζωα. Προστατεύουν τα πειραματόζωα (τροφκτικά) έναντι των γενικευμένων τονικοκλονικών και, σε μικρότερο βαθμό, κλονικών επιληπτικών σπασμών και καταργούν ή μειώνουν την συχνότητα των χρονίως υποτροπιάζοντων μερικών επιληπτικών σπασμών, σε πιθήκους Rhesus με εμφυτεύματα αργιλίου. Δεν παρατηρήθη ανοχή (δηλ. εξασθένηση της αντιεπιληπτικής δράσης) σε τονικοκλονικούς σπασμούς, όταν ποντικοί και αρουραίοι ετέθησαν υπό ημερήσια χορήγηση επί 5 ημέρες ή 4 εβδομάδες, αντίστοιχα, με oxcarbazepine ή MHD.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Trileptal, η oxcarbazepine απορροφάται πλήρως και υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό προς τον φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη της (MHD).

Μετά από εφ'άπαξ χορήγηση δόσης 600 mg Trileptal σε υγιείς άρρηνες εθελοντές κάτω από συνθήκες νηστείας, η μέση τιμή C_{max} του MHD ήταν 34 μmol/l, με αντίστοιχη μέση τιμή t_{max} 4,5 ωρών.

Σε μια μελέτη ποσοτικής σχέσης επί ανθρώπων, μόνον το 2% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα, οφειλόταν σε αμετάβλητη oxcarbazepine, περίπου 70% οφειλόταν σε MHD και το υπόλοιπο θα μπορούσε να αποδοθεί σε ελάσσονες δευτερογενείς μεταβολίτες, οι οποίοι απεβλήθησαν ταχέως.

Η τροφή δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στον ρυθμό και την έκταση απορρόφησης της oxcarbazepine, συνεπώς το Trileptal μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του MHD, είναι 49 λίτρα. Περίπου το 40% του MHD συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού, κατά κύριο λόγο την αλβουμίνη. Η δέσμευση ήταν ανεξάρτητη από την συγκέντρωση στον ορό, εντός των σχετικών θεραπευτικών ορίων. Η oxcarbazepine και ο MHD, δεν συνδέονται με την αλφα-1-οξυ- γλυκοπρωτεΐνη.

Η oxcarbazepine και το MHD διαπερνούν τον πλακούντα. Η συγκέντρωση στο πλάσμα του MHD στη μητέρα και στο νεογέννητο σε μια περίπτωση ήταν ίδιες.

Βιομετατροπή

Η oxcarbazepine ανάγεται γρήγορα από κυτταροπλασματικά ένζυμα στο ήπαρ σε MHD, το οποίο είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνο για το φαρμακολογικό αποτέλεσμα του Trileptal. Το MHD μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ. Μικρές ποσότητες (4% της δόσης) οξειδώνονται προς τον φαρμακολογικά αδρανή μεταβολίτη (10,11-διυδροξυ παράγωγο, DHD).

Αποβολή

Η oxcarbazepine αποβάλλεται από το σώμα κυρίως υπό την μορφή μεταβολιτών, οι οποίοι κυρίως απεκκρίνονται δια των νεφρών. Περισσότερο από το 95% της δόσης εμφανίζεται στα ούρα, με λιγότερο από 1% υπό την μορφή αμετάβλητης oxcarbazepine. Η αποβολή δια των κοπράνων είναι λιγότερη από το 4% της χορηγηθείσης δόσης. Περίπου το 80% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, είτε σαν γλυκουρονίδια του MHD (49%), είτε σαν αμετάβλητο MHD (27%), ενώ το αδρανές DHD αποτελεί περίπου το 3% και οι συνεξυγμένες ενώσεις της oxcarbazepine ανέρχονται στο 13% περίπου της δόσης.

Η oxcarbazepine αποβάλλεται γρήγορα από το πλάσμα, με φαινόμενες τιμές χρόνου υποδιπλασιασμού ανάμεσα στις 1,3 και 2,3 ώρες. Αντιθέτως, ο φαινόμενος χρόνος υποδιπλασιασμού του MHD είναι κατά μέσον όρο 9,3±1,8 ώρες.

Αναλογικότητα της δόσης

Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης ισορροπίας του MHD στο πλάσμα, επιτυγχάνονται εντός 2-3 ημερών στους ασθενείς, όταν το Trileptal χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε σταθερή κατάσταση ισορροπίας, η φαρμακοκινητική του MHD είναι γραμμική και δείχνει αναλογικότητα προς την δόση, σε όλο το εύρος δόσης, από 300 έως 2400 mg ημερησίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της oxcarbazepine και του MHD, υπολογίσθηκαν σε υγιείς εθελοντές και σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, μετά από εφ'άπαξ δόση 900 mg από το στόμα. Ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της oxcarbazepine και του MHD. Το Trileptal δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην κάθαρση κρεατινίνης και την νεφρική κάθαρση του MHD. Όταν το Trileptal χορηγείται σαν εφ' άπαξ δόση 300mg σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του MHD, παρατείνεται κατά 60-90% (16 με 19 ώρες) με διπλάσια αύξηση της AUC σε σύγκριση με ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (10 ώρες).

Παιδιά

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Trileptal αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών που λάμβαναν Trileptal σε δοσολογίες μεταξύ των 10-60mg/Kg/ημερησίως. Η προσαρμοσμένη ως προς το βάρος κάθαρση του MHD μειώνεται καθώς η ηλικία και το βάρος αυξάνονται πλησιάζοντας αυτό των ενηλίκων. Η μέση προσαρμοσμένη ως προς το βάρος κάθαρση σε παιδιά ηλικίας 4 έως 12 ετών είναι περίπου 40% υψηλότερη από ότι των ενηλίκων. Επομένως, η έκθεση του MHD σε αυτά τα παιδιά αναμένεται να είναι περίπου τα δύο-τρίτα από ότι των ενηλίκων με παρόμοια προσαρμοσμένη ως προς το βάρος δόση. Καθώς αυξάνεται το βάρος, για ασθενείς ηλικίας 13 χρόνων και άνω, η προσαρμοσμένη ως προς το βάρος κάθαρση του MHD αναμένεται να φτάσει αυτή των ενηλίκων.

Εγκυμοσύνη

Δεδομένα από μικρό αριθμό γυναικών υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα στο πλάσμα του MHD μπορεί να μειωθούν σταδιακά καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

Ηλικιωμένοι

Μετά από χορήγηση εφ' άπαξ (300 mg) και πολλαπλών δόσεων (600 mg/ημέρα) Trileptal σε υπερηλικες εθελοντές (60-82 ετών), οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC του MHD ήσαν 30%-60% υψηλότερες από ό,τι σε νεότερους εθελοντές (18-32 ετών). Συγκρίσεις των τιμών της κάθαρσης κρεατινίνης σε νέους και ηλικιωμένους εθελοντές, δείχνουν ότι η διαφορά οφείλεται σε μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης που σχετίζεται με την ηλικία. Δεν είναι αναγκαίες ειδικές συστάσεις για την δόση, αφού οι θεραπευτικές δόσεις εξατομικεύονται.

Φύλο

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στο φύλο, σε παιδιά, ενήλικες ή στους ηλικιωμένους.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα βασισμένα σε επαναλαμβανόμενες τοξικές δόσεις, φαρμακολογικής ασφάλειας και μελέτες γονιδοτοξικότητας με την oxcarbazepine και τον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, μονοϋδρόξυ παράγωγο (MHD), δεν έδειξαν ιδιαίτερη βλάβη στους ανθρώπους.

Σε μελέτες με αρουραίους έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις νεφροτοξικότητας κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση τοξικών δόσεων, όχι όμως και στις μελέτες με σκυλιά ή ποντίκια. Εφόσον δεν υπάρχουν αναφορές τέτοιων αλλοιώσεων σε ασθενείς, είναι άγνωστη η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών από τους αρουραίους.

Ελεγχοι ανοσοδιέγερσης σε ποντίκια, έδειξαν ότι το MHD (και σε μικρότερη έκταση η oxcarbazepine) μπορεί να επιφέρει καθυστερημένη υπερευαισθησία.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η χορήγηση τοξικών δόσεων στις μητέρες προκαλούσε αύξηση της θνησιμότητας των εμβρύων και καθυστέρηση της περιγεννητικής ανάπτυξης των νεογνών.

Σε μία από τις οκτώ μελέτες εμβρυοτοξικότητας που έγιναν είτε με οξκαρβαμαζεπίνη είτε με τον ενεργό μεταβολίτη της (MHD) υπήρξε αύξηση των δυσπλασιών των νεογνών των αρουραίων όταν οι χορηγούμενες δόσεις ήταν τοξικές για τις μητέρες. (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα προκλήθηκαν όγκοι του ήπατος (σε αρουραίους και ποντικούς) των όρχεων και εκ των κοκκιωδών κυττάρων του θήλεος γεννητικού συστήματος (σε αρουραίους). Η εμφάνιση των όγκων του ήπατος είναι πιθανόν το αποτέλεσμα της επαγωγής των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων, μία δράση η οποία αν και δεν μπορεί να αποκλεισθεί, είναι ασθενής ή απύσχα σε ασθενείς που χρησιμοποιούν το Trileptal. Οι όγκοι των όρχεων πιθανόν να προκαλούνται

από αυξημένες συγκεντρώσεις της ωχρινοτρόπου ορμόνης. Λόγω της απουσίας τέτοιας αύξησης στους ανθρώπους, οι όγκοι αυτοί δεν θεωρούνται κλινικής σημασίας. Σε μία μελέτη καρκινογένεσης με αρουραίους με MHD σημειώθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση στην επίπτωση των εκ κοκκιωδών κυττάρων όγκων του θήλεος γεννητικού συστήματος (στο κόλπο και στον τράχηλο της μήτρας). Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Ο μηχανισμός για την ανάπτυξη αυτών των όγκων δεν έχει διευκρινιστεί. Κατά συνέπεια, η κλινική σημασία αυτών των όγκων είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο δισκίων : silica colloidal anhydrous, cellulose, microcrystalline, hypromellose, crospovidone, magnesium stearate.

Περίβλημα δισκίων :

Hypromellose, talc titanium dioxide (E171)

Περίβλημα των δισκίων 150 mg μόνο :

macrogol 4000

iron oxide, yellow (E 172)

iron oxide red (E 172)

iron oxide black (E 172).

Περίβλημα των δισκίων 300 mg μόνο :

macrogol 8000

iron oxide, yellow (E 172).

Περίβλημα των δισκίων 600 mg μόνο :

macrogol 4000

iron oxide red (E 172)

iron oxide black (E 172).

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής.

3 χρόνια.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος.

Για το προϊόν αυτό δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη.

Blister που περιέχει 10 δισκία. Υλικό του blister PVC/PE/PVDC, με ενίσχυση φύλλου αλουμινίου.

Δισκία 150 mg: Συσκευασία blister των 50 και 100 δισκίων.

Δισκία 300 mg: Συσκευασία blister των 50 και 100 δισκίων.

Δισκία 600 mg: Συσκευασία blister των 50 και 100 δισκίων.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

6.7. Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

NOVARTIS (Hellas) A.E.B.E., 12ο χλμ. Εθνικής Οδού Νο. 1, 144 10 Μεταμόρφωση.

7.ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

