

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trileptal 300 mg apvalkotās tabletes.

Trileptal 600 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Trileptal 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg okskarbazepīna (*oxcarbazepinum*).

Trileptal 600 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg okskarbazepīna (*oxcarbazepinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Trileptal 300 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, ovālas formas nedaudz abpusēji izliektas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un ar iespaidumu „TE”, dalījuma līniju, apgrieztu „TE” vienā pusē un „CG”, dalījuma līniju, apgrieztu „CG” otrā pusē.

Trileptal 600 mg apvalkotās tabletes

Gaiši rozā, ovālas formas nedaudz abpusēji izliektas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un ar iespaidumu „TF”, dalījuma līniju, apgrieztu „TF” vienā pusē un „CG”, dalījuma līniju, apgrieztu „CG” otrā pusē.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trileptal indicēts parciālu lēkmju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas toniski-klonisku krampju lēkmju ārstēšanai.

Trileptal indicēts lietošanai monoterapijā vai papildterapijā pieaugušiem un bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Monoterapijā un papildterapijā ārstēšana ar Trileptal jāuzsāk ar klīniski iedarbīgo devu, dodot to divās dalītās devās. Atkarībā no pacienta klīniskās atbildes reakcijas, devu pakāpeniski var palielināt. Aizstājot ar Trileptal citus pretepilepsijas līdzekļus un uzsākot terapiju ar Trileptal,

vienlaicīgi lietoto pretepilepsijas līdzekļu deva jāsamazina pakāpeniski. Tā kā papildterapijā kopējā pretepilepsijas līdzekļu deva ir palielināta, vienlaicīgi lietoto pretepilepsijas līdzekļu devu nepieciešams samazināt un/vai Trileptal devu palielināt lēnāk (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu terapeitiskā uzraudzība

Okskarbazepīna terapeitiskais efekts pirmkārt izpaužas caur aktīvu metabolītu, okskarbazepīna 10-monohidroksiderivātu (MHD).

Nav nepieciešama MHD vai okskarbazepīna plazmas līmeņa regulāra uzraudzība. Tomēr tā varētu būt lietderīga situācijās, kad varētu sagaidīt izmaiņas MHD klīrensā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šādās situācijās Trileptal deva var būt pielāgota (pamatojoties uz plazmas līmeni, kas noteikts 2–4 stundas pēc devas ar mērķi saglabāt maksimālo MHD līmeni < 35 mg/l.

Pieaugušie

Monoterapija

Ieteicamā sākuma deva

Ārstēšana ar Trileptal jāuzsāk ar devu 600 mg/dienā (8–10 mg/kg/dienā), dodot divās dalītās devās.

Uzturošā deva

Ja ir klīniskas indikācijas, lai sasniegtu optimālo klīniskās atbildes reakciju, devu var maksimāli palielināt par 600 mg/dienā, ar aptuveni 1 nedēļas intervāliem, aprēķinot no sākuma devas. Terapeitiskā iedarbība ir novērojama, lietojot devās no 600 mg/dienā līdz 2 400 mg/dienā.

Kontrolēti monoterapijas pētījumi pacientiem, kuri pašlaik nesaņēma ārstēšanu ar pretepilepsijas līdzekļiem, 1 200 mg/dienā devu demonstrēja kā iedarbīgu; tomēr deva 2 400 mg/dienā bija efektīvāka pret terapiju rezistentākiem pacientiem, kuriem citu pretepilepsijas līdzekļu terapiju nomainīja uz Trileptal monoterapiju.

Maksimālā ieteicamā deva

Stacionāra apstākļos devas līdz 2 400 mg/dienā sasniedza 48 stundu laikā.

Papildterapija

Ieteicamā sākuma deva

Ārstēšana ar Trileptal jāuzsāk ar devu 600 mg/dienā (8–10 mg/kg/dienā), dodot divās dalītās devās.

Uzturošā deva

Ja ir klīniskas indikācijas un, lai sasniegtu optimālo klīniskās atbildes reakciju, devu var maksimāli palielināt par 600 mg/dienā, ar aptuveni 1 nedēļas intervāliem, aprēķinot no sākuma devas. Terapeitiskā iedarbība ir novērojama, lietojot devās no 600 mg/dienā līdz 2 400 mg/dienā.

Maksimālā ieteicamā deva

Kontrolēti papildterapijas pētījumi, lietojot dienas devas no 600 mg/dienā līdz 2 400 mg/dienā, pierādīja to iedarbīgumu, lai gan, blakusparādību dēļ, kas galvenokārt saistītas ar centrālo nervu sistēmu, vairums pacientu konstatēta 2 400 mg/dienas devas nepanesība bez vienlaicīgas pretepilepsijas līdzekļu devas samazināšanas. Klīniskajos pētījumos dienas devas, kas pārsniedza 2 400 mg/dienā, nav sistemātiski pētītas.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešami īpaši ieteikumi par devām, jo terapeitiskas devas tiek pielāgotas individuāli. Gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāk par 30 ml/min) ir ieteicams devu pielāgot (skatīt apakšpunktu

”Pacienti ar nieru darbības traucējumiem”). Rūpīga nātrija līmeņa uzraudzība ir nepieciešama pacientiem ar hiponatriēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tādējādi, nepieciešams ievērot piesardzību dozējot zāles šīs grupas pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min.) ārstēšana ar Trileptal jāuzsāk ar pusi no parastās sākuma devas (300 mg/dienā) un jāpalielina, vismaz ar 1 nedēļas intervāliem, lai sasniegtu vēlamo klīniskās atbildes reakciju (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Devu palielināšana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem prasa daudz rūpīgāku novērošanu.

Pediatriskā populācija

Ieteicamā sākuma deva

Monoterapijā un papildterapijā Trileptal lietošana jāuzsāk ar devu no 8–10 mg/kg/dienā, dodot divās dalītās devās.

Uzturošā deva

Papildterapijas pētījumos pierādīts, ka uzturošā deva 30–46 mg/kg/dienā, kas tika sasniegta 2 nedēļu laikā, ir efektīva un to labi panes bērni. Papildterapijā laba terapeitiskā iedarbība bija sasniegta ar vidējo uzturošo devu, aptuveni 30 mg/kg/dienā.

Maksimālā ieteicamā deva

Klīnisku indikāciju gadījumā, lai sasniegtu optimālo klīniskās atbildes reakciju, devu var maksimāli paaugstināt par 10 mg/kg/dienā, ar aptuveni 1 nedēļas intervāliem, aprēķinot no sākuma devas, līdz maksimālai devai – 46 mg/kg/dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Trileptal ir ieteicams lietot bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem. Kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījās aptuveni 230 bērni vecumā no 1 mēneša līdz 6 gadiem, tika izvērtēts lietošanas drošums un efektivitāte. Nepietiekama drošuma un efektivitātes dēļ, Trileptal nav ieteicams lietot bērniem jaunākiem par 6 gadiem.

Visas augstāk minētās devu rekomendācijas (pieaugušajiem, gados vecākiem pacientiem un bērniem) pamatojas uz klīniskajos pētījumos izvērtētām devām visām vecuma grupām. Tomēr atbilstošos apstākļos var tikt izvērtēta mazāku sākuma devu ordinēšana.

Lietošanas veids

Tabletēm ir dalījuma līnija un tās drīkst dalīt uz pusēm, lai pacientam būtu vieglāk tableti norīt. Tomēr tabletes nav atļauts dalīt, lai iegūtu vienādas devas.

Trileptal var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, eslikarbazepīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par tādām I klases (agrīna tipa) paaugstinātas jutības reakcijām kā izsitumiem, niezi, nātreni, angioedēmu un anafilakses gadījumiem. Pēc pirmreizējas vai atkārtotas Trileptal lietošanas pacientiem saņemti ziņojumi par anafilakses un angioedēmas gadījumiem, kas skāra balseni, balss spraugu, lūpas un plakstiņus. Ja pēc Trileptal terapijas uzsākšanas pacientam novēro kādu no šīm reakcijām, ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva terapija.

Pacienti, kuriem ir paaugstinātas jutības reakcijas pret karbamazepīnu, jāinformē, ka lietojot Trileptal aptuveni 25–30% gadījumu, šiem pacientiem var novērot paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, smagas ādas reakcijas) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā multiorgānu paaugstinātas jutības reakcijas, var novērot arī pacientiem, kuriem anamnēzē nav paaugstināta jutība pret karbamazepīnu. Šādas reakcijas var skart ādu, aknas, asinsvadu un limfātisko sistēmu vai citus orgānus individuāli vai kā kopēja sistēmiska reakcija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakciju rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), Trileptal lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ādas bojājumi

Ļoti retos gadījumos Trileptal lietošanas laikā novērotas smagas dermatoloģiskas reakcijas, kā Stīvensa-Džonsona sindroms (*Stevens-Johnson syndrome*)(SJS), toksiska epidermas nekrolīze (*Lyell's syndrome*) un daudzformu eritēma. Pacientiem ar smagām dermatoloģiskām reakcijām nepieciešama hospitalizācija, jo šīs reakcijas ir bīstamas dzīvībai, un ļoti retos gadījumos var būt letāls iznākums. Šie Trileptal izraisītie efekti novēroti gan pieaugušajiem, gan bērniem. Vidējais laiks līdz reakcijas sākumam bija 19 dienas. Tika saņemti daži izolēti ziņojumi par smagu dermatoloģisko reakciju recidīvu, lietojot Trileptal. Ja pacientam, lietojot Trileptal attīstās ādas bojājumi, jāveic tūlītēja izmeklēšana un Trileptal lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja vien nav skaidri konstatēts, ka minētie bojājumi nav saistīti ar lietojamajām zālēm. Terapijas atcelšanas gadījumā jāapsver iespēja aizvietot Trileptal ar citu pretepilepsijas līdzekli, lai izvairītos no lēmumu pastiprināšanās. Pacienti, kuri pārtrauca Trileptal lietošanu sakarā ar paaugstinātas jutības reakcijām, Trileptal lietošanu atsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

HLA-B*1502 alēle – ķīniešu (*Han Chinese*), taizemiešu (*Thai*) un aziātiskas izcelsmes iedzīvotāju grupās

Pierādīts, ka HLA-B*1502 esamība ķīniešu (*Han Chinese*) un taizemiešu (*Thai*) izcelsmes personām izteikti korelē ar smagas dermatoloģiskas reakcijas, jeb tā saucamā SJS/toksiskas epidermālās nekrolīzes (TEN) attīstības risku, ja tās ārstētas ar karbamazepīnu. Okskarbazepīna ķīmiska struktūra ir līdzīga karbamazepīna struktūrai, un ir iespējams, ka pacienti, kuri ir HLA-B*1502 pozitīvi, arī pēc ārstēšanas ar karbamazepīnu var būt pakļauti SJS/TEN riskam. Ir pieejami dati, pēc kuriem var spriest, ka līdzīga korelācija pastāv attiecībā uz okskarbazepīnu. HLA-B*1502 sastopamība ir apmēram 10% ķīniešu (*Han Chinese*) un taizemiešu (*Thai*) iedzīvotāju grupās. Kad vien tas ir iespējams, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar karbamazepīnu vai ķīmiski radniecisku aktīvu vielu, šiem pacientiem jāpārbauda šīs alēles esamība. Ja šo grupu pacientiem HLA-B*1502 tests ir pozitīvs, ārstēšanu ar okskarbazepīnu vajadzētu apsvērt vienīgi tādā gadījumā, ja sagaidāmais ieguvums atsver iespējamo risku. Tādēļ, ka šī alēle ir sastopama citās aziātiskas izcelsmes iedzīvotāju grupās (piemēram, vairāk nekā 15% Filipīnās un Malaizijā), var apsvērt iespēju pārbaudīt HLA-B*1502 esamību pacientu grupās ar ģenētisku risku.

Piemēram, eiropēidās, afrikāniešu un spāņu izcelsmes iedzīvotāju grupās HLA-B*1502 alēles sastopamība ir nenozīmīga, un japāņu un korejiešu iedzīvotāju grupās sastopamība ir < 1%.

Alēles sastopamība apzīmē hromosomu procentu populācijā, kas nes atbilstošo alēli. Tāpēc ka indivīds nes katras hromosomas divas kopijas, bet tikai ar vienu HLA-B*1502 alēles kopiju

var būtu pietiekami, lai paaugstinātos SJS risks, pacientu procents, kas varētu būt pakļauts riskam ir apmēram divas reizes lielāks nekā alēles sastopamība.

HLA-A*3101 alēle – eiropēdās izcelsmes un japāņu iedzīvotāju grupas

Ir pieejami dati, pēc kuriem var spriest, ka HLA-A*3101 esamība eiropēdās izcelsmes cilvēkiem un japāņiem ir saistīta ar paaugstinātu ar karbamazepīnu izraisītu dermatoloģisku nevēlamu blakusparādību, tai skaitā SJS, toksiskas epidermālas nekrolīzes (TEN), zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS*), akūtas ģeneralizētas ekzantematozas pustulozes (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis - AGEP*) un makulopapulāru izsitumu, risku. HLA-A*3101 alēles sastopamība dažādās etniskās piederības grupās ir ļoti mainīga. Šī alēle ir sastopama 2–5% eiropēdās izcelsmes iedzīvotāju grupās, un apmēram 10% japāņu iedzīvotāju grupā.

HLA-A*3101 alēles esamība var palielināt ar karbamazepīnu saistītu dermatoloģisku reakciju (lielākā daļa mazāk smagas) risku no 5,0% vispārējā populācijā līdz 26,0% eiropēdās izcelsmes iedzīvotājiem, ka arī tās neesamība var samazināt risku no 5,0% līdz 3,8%.

HLA-A*3101 alēle – Cita izcelsme

Aprēķināts, ka HLA-A*3101 alēles sastopamība vairākumā austrāliešu, aziātiskas, afrikāniešu un ziemeļamerikāņu izcelsmes populācijas grupās ir mazāka par 5%, ar dažiem izņēmumiem 5 līdz 12% robežās. Sastopamība, kas pārsniedz 15%, tiek aprēķināta dažās etniskās grupās Dienvidamerikā (Argentīnā un Brazīlijā), Ziemeļamerikā (*Navajo* un *Sioux* ASV un *Sonora Seri* Meksikā) un Dienvidindijā (Tamil Nadu) un 10–15% robežās citās iezemiešu etniskās populāciju grupās šajos reģionos.

Alēles sastopamība apzīmē hromosomu procentu populācijā, kas nes atbilstošo alēli. Tāpēc ka indivīds nes katras hromosomas divas kopijas, bet tikai ar vienu HLA-A*3101 alēles kopiju var būtu pietiekami, lai paaugstinātos SJS risks, pacientu procents, kas varētu būt pakļauts riskam ir apmēram divas reizes lielāks nekā alēles sastopamība.

Nav pietiekamu datu, kas pamatotu ieteikumu veikt HLA-A*3101 pārbaudi pirms ārstēšanas ar karbamazepīnu vai ķīmiski radniecisku aktīvu vielu uzsākšanas.

Ja ir zināms, ka eiropēdās izcelsmes pacienti vai pacienti no Japānas ir HLA-A*3101 pozitīvi, ārstēšanu ar okskarbazepīnu vajadzētu apsvērt vienīgi tādā gadījumā, ja sagaidāmais ieguvums atsvēr iespējamo risku.

Ģenētiskā skrīninga ierobežojumi

Ar ģenētiskā skrīninga rezultātiem nekad nevajadzētu aizvietot klīnisko uzraudzību un pacientu pārvaldību. Daudziem aziātiskas izcelsmes HLA-B*1502 pozitīviem ar Trileptāl ārstētiem pacientiem var neattīstīties SJS/TEN, un jebkuras etniskas piederības HLA-B*1502 negatīviem pacientiem var tomēr attīstīties SJS/TEN. Tas pats attiecas arī uz HLA-A*3101 sakarā ar SJS, TEN, DRESS, AGEP vai makulopapulāru izsitumu risku. Šo smago ādas nevēlamo blakusparādību rašanās un ar to saistītā morbiditāte citu iespējamo faktoru, piemēram, pretepilepsijas līdzekļu devas, pacientu līdzestības, vienlaikus lietotu zāļu, ko-morbiditāšu un dermatoloģiskas uzraudzības pakāpes dēļ, netika pētīta.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Ja ir veikta analīze, lai noteiktu HLA-B*1502 alēles esamību, ir ieteicama augstas izšķirtspējas HLA-B*1502 genotipa noteikšana (*HLA-B*1502 genotyping*). Analīze ir pozitīva, ja kaut viena no HLA-B*1502 alēlēm ir noteikta, un negatīva – ja neviena no HLA-B*1502 nav noteikta. Līdzīgi, ja ir veikta analīze, lai noteiktu HLA-A*3101 alēles esamību, ir ieteicama augstas izšķirtspējas HLA-A*3101 genotipa noteikšana (*HLA-A*3101 genotyping*). Analīze ir pozitīva, ja kaut viena no HLA-A*3101 alēlēm ir noteikta, un negatīva – ja neviena no HLA-A*3101 nav noteikta.

Lēkmju pastiprināšanās risks

Ziņots par lēkmju pastiprināšanās risku, lietojot Trileptal. Lēkmju pastiprināšanās risks tiek novērots it īpaši bērniem, bet var būt arī pieaugušajiem. Ja lēkmes pastiprinās, jāpārtrauc Trileptal lietošana.

Hiponātriēmija

Līdz 2,7% pacientu, kuri ārstēti ar Trileptal, novērota nātrija līmeņa pazemināšanās serumā zem 125 μmol/l, kas parasti ir asimptomātiska un nav nepieciešama terapijas korekcija. Klīnisko pētījumu pieredze liecināja, ka nātrija līmenis serumā atgriezās normas robežās, ja Trileptal devu samazināja, tā lietošanu pārtrauca vai pacients bija ārstēts konservatīvi (piemēram, uzņemot ierobežotu šķidruma daudzumu). Pacientiem ar iepriekš esošu nieru statusu, kas saistīts ar zemu nātrija līmeni (piemēram, nepietiekams antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms), vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma nātrija līmeni pazeminošus zāļu līdzekļus (piemēram, diurētiskus, desmopresīnu) kā arī nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSAIDs)(piemēram, indometacīnu), pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams noteikt nātrija koncentrāciju serumā. Pēc tam nātrija līmenis serumā jāpārbauda aptuveni pēc 2 nedēļām, pēc tam ar mēneša intervālu pirmos 3 mēnešus terapijas laikā, vai atbilstoši klīniskajam stāvoklim. Šos riska faktorus var attiecināt īpaši uz vecāka gadagājuma pacientiem. Pacientiem Trileptal terapijas laikā, uzsākot nātrija koncentrāciju pazeminošu zāļu līdzekļu lietošanu, jāievēro tā pati nātrija koncentrācijas kontroles shēma. Ja Trileptal terapijas laikā attīstās hiponātriēmiju apliecinoši klīniskie simptomi, (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāapsver nātrija koncentrācijas noteikšana serumā. Citiem pacientiem var veikt nātrija koncentrācijas noteikšanu serumā kā kārtējo laboratorisko izmeklējumu sastāvdaļu.

Visiem pacientiem ar sirds nepietiekamību un sekundāru sirds mazspēju, regulāri jāpārbauda ķermeņa svars, lai konstatētu šķidruma retences rašanos. Šķidruma retences vai sirds stāvokļa pasliktināšanās gadījumā jākontrolē nātrija līmenis serumā. Ja konstatē hiponātriēmiju, svarīgs pretpasākums ir ūdens uzņemšanas ierobežošana. Tā kā okskarbazepīns ļoti retos gadījumos var izraisīt sirds vadāmības pasliktināšanos, pacienti ar iepriekš esošiem sirds vadāmības traucējumiem (piemēram, atrioventrikulārā blokāde, aritmija) ir rūpīgi jākontrolē.

Hipotireoze

Hipotireoze ir okskarbazepīna nevēlamā blakusparādība (ar biežumu „retāk”, skatīt 4.8. apakšpunktu). Ņemot vērā vairogdziedzera hormonu svarīgumu bērna attīstībā pēc piedzimšanas, terapijas laikā ar Trileptal ir ieteicama vairogdziedzera funkciju uzraudzība pediātriskā populācijā.

Aknu funkcijas

Ziņots par ļoti retiemi hepatīta gadījumiem, kuri vairums gadījumu atrisinājās labvēlīgi. Aizdomīga hepatīta gadījumā jānovērtē aknu funkcija un jāapsver Trileptal lietošanas pārtraukšana. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru funkcija

Jāievēro piesardzība, ja Trileptal lieto pacienti ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 mL/min), it īpaši uzsākot ārstēšanu un titrējot devu uz augšu. Jāapsver MHD plazmas līmeņa uzraudzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Hematoloģiskie traucējumi

Trileptal pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos pacientiem novērota agranulocitoze, aplastiskā anēmija un pancitopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja novēro izteiktus kaulu smadzeņu nomākuma simptomus, jāapsver Trileptal terapijas pārtraukšana.

Pašnāvības risks

Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem dažādu indikāciju gadījumā. Arī nejaušinātu placebo kontrolētu pētījumu meta analīze sniedz datus par neredz paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risku, lietojot pretepilepsijas līdzekļus. Šā riska rašanās mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka šāds paaugstināts risks pastāv arī okskarbazepīna lietošanas gadījumā.

Tāpēc jāuzrauga, vai pacientam nerodas pašnāvības domas un pašnāvnieciskas uzvedības simptomi, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientam un viņa aprūpētājiem jāiesaka vērsties pie ārsta, ja pacientam rodas pašnāvības domas vai pašnāvnieciskas uzvedības simptomi.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Sievietes fertilitājā vecumā jābrīdina, ka Trileptal un hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana var padarīt šo kontracepcijas veidu neefektīvu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Trileptal lietošanas laikā rekomendētas papildus nehormonālas kontracepcijas metodes.

Alkohola lietošana

Ja pacients Trileptal terapijas laikā lietojis alkoholu, iespējamās papildu sedatīvas iedarbības dēļ, jāievēro piesardzība.

Terapijas pārtraukšana

Tāpat kā lietojot citus pretepilepsijas līdzekļus, Trileptal lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, samazinot paaugstinātu lēkmju biežuma rašanās iespēju.

Plazmas līmeņa uzraudzība

Neskatoties uz to, ka likumsakarība starp okskarbazepīna devu un plazmas līmeni un starp plazmas līmeni un klīnisko efektivitāti un panesamību ir diezgan niecīga, plazmas līmeņa uzraudzība varētu būt lietderīga situācijās, kad nepieciešams noteikt pacientu līdzestību vai situācijās, kad ir paredzamas MHD klīrensa izmaiņas, tai skaitā:

- izmaiņas nieru funkcijā (skatīt „Nieru darbības traucējumus” 4.2. apakšpunktā);
- grūtniecība (skatīt 4.6. un 5. apakšpunktu);
- vienlaikus aknu enzīmu inducējošo zāļu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Enzīmu indukcija

Okskarbazepīns un tā farmakoloģiski aktīvais metabolīts (monohidroksiderivāts, MHD) vāji inducē citohroma P450 enzīmus CYP3A4 un CYP3A5 *in vitro* un *in vivo*, kas galvenokārt atbildīgi par lielu skaitu zāļu, piemēram, imūnsupresantu (piemēram, ciklosporīna, takrolīma), perorālo kontraceptīvu (skatīt zemāk) un dažu citu pretepilepsijas līdzekļu (piemēram, karbamazepīna) metabolismu, rezultātā pazeminot šo zāļu līdzekļu koncentrācijas līmeni plazmā (skatīt zemāk tabulu, kas apkopo rezultātus ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem).

In vitro okskarbazepīns un MHD ir vāji UDP-glikuroniltransferāžu inducētāji (iedarbība uz specifiskiem enzīmiem šajā grupā nav zināma). Tādēļ, *in vivo* okskarbazepīnam un MHD var būt neliela inducējoša iedarbība uz zāļu līdzekļu metabolismu, kas galvenokārt eliminējas, konjugējoties ar UDP-glikuroniltransferāzēm. Uzsākot Trileptal terapiju vai mainot devu, var paiet 2–3 nedēļas, lai sasniegtu jauno indukcijas līmeni.

Trileptal terapijas pārtraukšanas gadījumā var būt nepieciešama vienlaicīgi lietoto zāļu līdzekļu devu samazināšana un būtu jāizlemj par klīnisku un/vai plazmas līmeņa monitorēšanu. Iespējama indukcijas pakāpeniska samazināšanās 2–3 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Trileptal izrādīja ietekmi uz perorālo kontraceptīvu diviem komponentiem, etinilestradiolu (EE) un levonorgestrelu (LNG). Etinilestradiola un levonorgestrela vidējā AUC vērtība samazinājās attiecīgi par 48-52% un 32-52%. Tādējādi, Trileptal un perorālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana var padarīt šos kontracepcijas līdzekļus neefektīvus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvēlas cita droša kontracepcijas metode.

Enzīmu inhibīcija

Okskarbazepīns un tā farmakoloģiski aktīvais metabolīts (monohidroksiderivāts, MHD) inhibē CYP450 2C19. Tādējādi, mijiedarbība var rasties vienlaicīgi lietojot lielas Trileptal devas ar zāļu līdzekļiem, kuras galvenokārt metabolizē CYP450 2C19 (piemēram, fenitoīnu). Lietojot Trileptal devās virs 1 200 mg/dienā (skatīt zemāk, tabulā summētos mijiedarbības rezultātus ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem) fenitoīna koncentrācija plazmā paaugstinājās līdz 40%. Šajā gadījumā var būt nepieciešama vienlaicīgi lietotā fenitoīna devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pretepilepsijas zāles un enzīmus inducējošas zāles

Klīniskajos pētījumos bija izvērtēta potenciālā mijiedarbība starp Trileptal un citiem pretepilepsijas zāļu līdzekļiem. Šīs mijiedarbības ietekme uz vidējo AUC un C_{min} ir apkopota tabulā zemāk.

Pretepilepsijas zāļu līdzekļu un Trileptal mijiedarbības pārskats.

Pretepilepsijas zāļu līdzekļi	Trileptal ietekme uz pretepilepsijas zāļu līdzekļiem C_{min}	Pretepilepsijas zāļu līdzekļu ietekme uz MHD AUC
Karbamazepīns	Pazemināšanās 0–22% karbamazepīna epoksīda paaugstināšanās 30%	Pazemināšanās 40%
Klobazams	Nav pētīts	Nav ietekme
Felbamāts	Nav pētīts	Nav ietekme
Lamotrigīns	Nav ietekme	Nav ietekme
Fenobarbitons	Paaugstināšanās 14–15%	Pazemināšanās 30–31%
Fenitoīns	Paaugstināšanās 0–40%	Pazemināšanās 29–35%
Valproiskābe	Nav ietekme	Pazemināšanās 0–18%

Konstatēts, ka spēcīgie citohroma P450 un/vai UGT enzīmu induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitons) pieaugušajiem pazemina MHD koncentrāciju plazmā/serumā (29–49%); bērniem vecumā no 4 līdz 12 gadiem, lietojot vienu no trim enzīminducējošiem pretepilepsijas līdzekļiem, MHD koncentrācija plazmā paaugstinās apmēram par 35%, salīdzinot ar monoterapiju. Vienlaicīga Trileptal un lamotrigīna lietošana ir saistīta ar paaugstinātu blakusparādību risku (slikta dūša, miegainība, reibonis un galvassāpes). Lietojot vienu vai vairākus pretepilepsijas zāļu līdzekļus vienlaicīgi kopā ar Trileptal, jāapsver rūpīga devas pielāgošana un/vai plazmas līmeņa pārraudzība, īpaši pediatrijas pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto arī lamotrigīnu.

Lietojot Trileptal nav novērota autoindukcija.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Cimetidīns, eritromicīns, viloksazīns, varfarīns un dekstropoksifēns neietekmēja MHD farmakokinētiku.

Pamatojoties uz okskarbazepīna un triciklisko antidepresantu struktūras līdzību, teorētiski iespējama mijiedarbība starp okskarbazepīnu un MAO inhibitoriem.

Klīniskajos pētījumos bija iekļauti pacienti, kuri terapijā lietoja tricikliskos antidepresantus, bet klīniski svarīga mijiedarbība netika novērota.

Litija un okskarbazepīna kombinācija var izraisīt neirotoksicitātes palielināšanos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā un kontracepcijas metodes

Trileptal lietošanas rezultātā var pazemināties perorāli lietojamo etinilestradiolu (EE) un levonorgestrelu (LNG) saturošo pretapaugļošanās zāļu iedarbība (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar Trileptal sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot ļoti efektīvas kontracepcijas metodes (vēlams nehormonālas, piemēram, *intrauterīnus implantus*).

Grūtniecība

Risks, kas parasti saistīts ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļu lietošanu

Ārstētai populācijai malformāciju palielināšanās risks tika konstatēts, izmantojot politerapiju, īpaši politerapiju, lietojot valproātu.

Bez tam, tā kā slimības agrāvēcija ir kaitīga abiem, gan mātei, gan auglim, efektīvu pretepilepsijas terapiju nevajag pārtraukt.

Risks saistīts ar okskarbazepīnu

Datu apjoms par grūtniecēm ir vidēji liels (300-1 000 iznēsātas grūtniecības). Tomēr ir pieejami ierobežoti dati par okskarbazepīnu un to saistību ar iedzimtām patoloģijām. Nav novērots kopīgs iedzimto patoloģiju, kas saistīti ar Trileptal, biežuma pieaugums, salīdzinot ar biežumu, kas novērots vispārējā populācijā (2-3%). Tomēr, ņemot vērā šo datu apjomu, nevar pilnīgi izslēgt teratogēno risku. Pētījumu rezultāti saistībā ar nervu sistēmas attīstības traucējumu risku bērniem, kuri grūtniecības laikā bijuši pakļauti okskarbazepīna iedarbībai, ir pretrunīgi, un risku nevar izslēgt.

Ņemot vērā šos datus:

- sievietēm, kurām Trileptal lietošanas laikā iestājas grūtniecība vai kuras plāno grūtniecību, zāļu lietošana ir rūpīgi jāizvērtē. Ieteicams dot minimālo efektīvo devu, un kad vien iespējams, jālieto monoterapijā vismaz pirmajos 3 grūtniecības mēnešos. Vienlaicīga vairāku pretepilepsijas līdzekļu terapija var būt saistīta ar lielāku iedzimtu anomāliju risku nekā monoterapija;
- tā kā slimības agrāvēcija ir kaitīga gan mātei, gan auglim, grūtniecības laikā efektīvu pretepilepsijas ārstēšanu ar okskarbazepīnu nevajag pārtraukt.

Uzraudzība un profilakse

Daži pretepilepsijas līdzekļi var veicināt folskābes deficīta rašanos, kas ir iespējama augļa patoloģiju sekmējošais cēlonis. Folskābi rekomendē papildus lietot pirms grūtniecības un grūtniecības laikā. Tā kā šīs papildus lietošanas efektivitāte nav pierādīta, specifiska antenatālā diagnoze jāpiedāvā pat sievietēm, kurām ordinēta papildu folskābes terapija.

Klīniskajos pētījumos ierobežotam pacienšu skaitam tika pierādīts, ka grūtniecības laikā iespējama pakāpeniska okskarbazepīna aktīvā metabolīta 10-monohidroksi derivāta (MHD) līmeņa pazemināšanās plazmā. Sievietēm, kuras grūtniecības laikā tiek ārstētas ar Trileptal, ieteicams veikt klīniskās atbildes reakcijas un MHD koncentrācijas plazmā izmaiņu kontroli, lai grūtniecības laikā nodrošinātu adekvātu krampju kontroli. Arī pēcdzemdību periodā jāapsver iespēja veikt MHD koncentrācijas plazmā kontroli, sevišķi gadījumos, ja grūtniecības laikā veikta zāļu devas palielināšana.

Jaundzimušajiem

Saņemti ziņojumi par asiņošanu jaundzimušajiem, lietojot pretepilepsijas līdzekļus ar aknu indukcijas īpašībām. Piesardzības nolūkā, jaundzimušo aizsardzības profilaksei pēdējās grūtniecības nedēļās un jaundzimušajiem ieteicams lietot K₁ vitamīnu.

Barošana ar krūti

Okskarbazepīns un tā aktīvais metabolīts (MHD) izdalās mātes pienā. Ierobežoti dati liecina, ka MHD koncentrācija plazmā ar krūti barotiem zīdaiņiem ir $0,2 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$, kas atbilst līdz 5% no MHD koncentrācijas plazmā mātei. Lai gan šķiet, ka iedarbība ir zema, nevar izslēgt risku zīdaiņim. Tādēļ, pieņemot lēmumu, vai barot bērnu ar krūti, kamēr lieto Trileptal, jāņem vērā gan barošanas ar krūti ieguvumi, gan iespējamais blakusparādību risks zīdaiņim. Ja bērnu baro ar krūti, viņš ir jāuzrauga, lai konstatētu nevēlamās blakusparādības, piemēram, miegainību un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem.

Okskarbazepīns neietekmēja fertilitāti sieviešu dzimtes žurkām. Žurku mātītēm novēroja ietekmi uz reproduktivitātes rādītājiem, lietojot MHD devu, kas ir salīdzināma ar cilvēkiem lietoto (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trileptal mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par sekojošām blakusparādībām, lietojot Trileptal, it īpaši uzsākot ārstēšanu vai saistībā ar devas pielāgošanu (visbiežāk titrējot devu uz augšu): reibonis, miegainība, ataksija, diplopija, neskaidra redze, redzes traucējumi, hiponatrēmija un samazināts apziņas līmenis (pilnu blakusparādību sarakstu skatīt 4.8. apakšpunktā). Tāpēc pacientiem jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādībasDrošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas novērotas vairāk kā 10% pacientu, ir miegainība, galvas sāpes, reibonis, diplopija, slikta dūša, vemšana un nogurums.

Drošuma profils pamatojas uz klīniskajos pētījumos novērotām un izvērtētām, ar Trileptal lietošanu saistītām, blakusparādībām. Papildus ņemti vērā klīniski nozīmīgi ziņojumi par blakusparādību pieredzi no nominētām pacientu aptaujām un pēcreģistrācijas uzraudzības pieredzes.

Nevēlamās blakusparādības (1. tabula) uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmas grupā blakusparādības ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma, un biežākās reakcijas norādītas kā pirmās. Katrā sastopamības biežuma grupā zāļu blakusparādības ir norādītas būtiskuma samazinošā secībā. Papildus katrai nevēlamai blakusparādībai ir norādīta biežuma grupa, izmantojot sekojošu iedalījumu (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk	Leikopēnija.
Reti	Kaulu smadzeņu nomākums, aplastiskā anēmija, agranulocitoze, pancitopēnija, neitropēnija.
Ļoti reti	Trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi Reti Ļoti reti	Anafilaktiskas reakcijas. Paaugstināta jutība [#] .
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži	Palielināta ķermeņa masa.
Retāk	Hipotireoze.
Vielmaiņas un uztures traucējumi Bieži Reti	Hiponatriēmija. Nepietiekams antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms ar letarģijas, sliktas dūšas, reiboņu, samazinātas (asins) osmolalitātes serumā, vemšanas, galvas sāpju, apjukuma stāvokļa vai citām neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem.
Psihiskie traucējumi Bieži	Ažītācija (piemēram, nervozitāte), afektu labilitāte, apjukuma stāvoklis, depresija, apātija.
Nervu sistēmas traucējumi Ļoti bieži Bieži	Miegainība, galvassāpes, reibonis. Ataksija, trīce, nistagms, pavājināta koncentrēšanās spēja, amnēzija, runas traucējumi (tai skaitā dizartrija); visbiežāk titrējot Trileptal devu uz augšu.
Acu bojājumi Ļoti bieži Bieži	Diplopija. Neskaidra redze, redzes traucējumi.
Ausu un labirinta traucējumi Bieži	Reibonis.
Sirds sistēmas traucējumi Ļoti reti	Atrioventrikulārā blokāde, aritmija.
Asinsvadu sistēmas traucējumi Retāk	Hipertensija.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži Bieži Ļoti reti	Vemšana, slikta dūša. Caureja, sāpes vēderā, aizcietējumi. Pankreatīts, un/vai lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Ļoti reti	Hepatīts.
Ādas un zemādas audu traucējumi Bieži Retāk Reti Ļoti reti	Izsitumi, alopēcija, akne. Nātrene. Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiski simptomi (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS</i>), akūta ģeneralizēta eksantematosa pustuloze (<i>Acute Generalized Exanthematous Pustulosis – AGEP</i>) Stīvensa – Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (<i>Lyell's sindroms</i>), angioedēma, daudzformu eritēma.
Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas traucējumi Nav zināmi	Ziņots par samazinātu kaulu minerālvielu blīvumu, osteopēniju, osteoporozi un lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši lieto Trileptal. Nav noteikts mehānisms, kā Trileptal ietekmē kaulu metabolismu.

Ļoti reti	Sistēmiska sarkanā vilkēde.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži Bieži	Nogurums. Astēnija.
Izmeklējumi Retāk Reti	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās. Pazemināts T4 līmenis (klīniskā nozīme nav zināma).
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas Retāk	Kritieni.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

[#]Paaugstināta jutība (tai skaitā multiorgānu paaugstinātas jutības reakcijas), kurai raksturīgi tādi simptomi kā izsitumi un drudzis. Var tikt skarti citi orgāni vai orgānu sistēmas, piemēram, asinsrites un limfātiskā sistēma (piemēram, eozinofīlija, trombocitopēnija, leukopēnija, limfadenopātija, splenomegālija), aknas (piemēram, hepatīts, novirzes aknu funkcionālajos testos), muskuļi un locītavas (piemēram, locītavu pietūkums, mialģija, artralģija), nervu sistēma (piemēram, aknu encefalopātija), nierēs (piemēram, nieru mazspēja, intersticiāls nefrīts, proteīnūrija), plaušas (piemēram, plaušu tūska, astma, bronhospazmas, intersticiāla plaušu slimība, aizdusa), angioedēma.

[†] Nātrija līmeņa pazemināšanos zemāk par 125 μmol/l novēroja līdz 2,7 % ar Trileptal ārstētiem pacientiem ar sastopamības biežumu “bieži” (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vairumā gadījumu hiponatriēmija ir asimptomātiska un nav nepieciešama koriģējoša terapija.

Ļoti retos gadījumos hiponatriēmija ir saistīta ar sekojošām pazīmēm un simptomiem: krampju lēkmes, encefalopātija, apziņas nomākums, apjukums, (skatīt arī “Nervu sistēmas slimības”), redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze), hipotireoze, vemšana, slikta dūša. Pazemināts nātrija līmenis parasti novērojams pirmajos trijos ārstēšanās mēnešos, lai gan dažiem pacientiem nātrija līmeņa pazemināšanos <125 μmol/l pirmo reizi novēroja vairāk kā 1 gadu pēc Trileptal terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Kopumā drošuma profils bērniem bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņojumi par atsevišķiem pārdozēšanas gadījumiem. Maksimālā ievadītā deva bija aptuveni 48 000 mg.

Simptomi

Elektrolītu un šķidruma līdzsvars: hiponatriēmija.

Acu bojājumi: diplopija, mioze, neskaidra redze.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: slikta dūša, vemšana, hiperkinēzija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: nogurums.

Izmeklējumi: elpošanas nomākums, QTc pagarinājums.

Nervu sistēmas traucējumi: miegainība, reibonis, ataksija un nistagms, trīce, koordinācijas traucējumi (neierasta koordinācija), krampji, galvassāpes, koma, samaņas zudums, diskinēzija.

Psihiskie traucējumi: agresija, ažitācija, apjukuma stāvoklis.

Asinsvadu sistēmas traucējumi: hipotensija.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības: aizdusa.

Ārstēšana

Trileptal pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Nepieciešamības gadījumā jāveic atbilstoša simptomātiska un uzturoša terapija. Jāapsver zāļu izvadišanas iespēja, veicot kuņģa skalošanu un/vai inaktivāciju, ievadot aktivēto ogli.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03A F 02

Darbības mehānisms

Okskarbazepīna farmakoloģiskā aktivitāte galvenokārt izpaužas tā metabolīta (MHD) darbības rezultātā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Uzskata, ka okskarbazepīna un MHD darbības mehānisms galvenokārt pamatojas uz voltāžas atkarīgo nātrija kanālu blokādi, tādā veidā stabilizējoši iedarbojoties uz pāruzbudinātām neironu membrānām, inhibējot atkārtotus neironālos uzliesmojumus un samazinot sinaptisko impulsu izplatīšanos. Bez tam paaugstināta kālija jonu kanālu aktivitāte un augstas voltāžas aktivētu kalcija kanālu modulācija arī var veicināt antikonvulsīvo iedarbību. Nav konstatēta būtiska mijiedarbība ar smadzeņu neurotransmiteriem vai receptoru piesaistes vietu modulatoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Okskarbazepīns un tā aktīvais metabolīts (MHD) ir spēcīgs un efektīvs pretkrampju līdzeklis dzīvniekiem. Tie aizsargāja grauzējus pret ģeneralizētām toniski – kloniskām lēkmēm un mazākā pakāpē pret kloniskām lēkmēm, un likvidēja vai samazināja hronisku atkārtotu parciālu lēkmju biežumu *Rhesus* pērtiķiem ar alumīnija implantiem. Toleranci pret toniski – kloniskām lēkmēm nenovēroja (antikonvulsīvās aktivitātes samazināšanās) pelēm un žurkām, katru dienu 5 dienas vai 4 nedēļas ievadot attiecīgi okskarbazepīnu vai MHD.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Indijā tika veikts prospektīvs, atvērta tipa, daudzcentru, nesalīdzinošs 24 mēnešu ilgs novērojuma pēcreģistrācijas pētījums. No visiem pētījuma populācijas 816 pacientiem 256 pediatriiskie pacienti (vecumā no 1 mēneša līdz 19 gadiem) ar ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem (gan sekundāriem, gan primāriem) bija ārstēti ar okskarbazepīnu monoterapijā. Visiem pacientiem, kuri vecāki par 6 gadiem, okskarbazepīna sākuma deva bija 8-10 mg/kg/dienā, ko pacienti saņēma 2 dalītās devās. 27 pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 6 gadiem devas diapazons sākuma devai bija 4,62-27,27 mg/kg/dienā un uzturošā deva - 4,29-30,00 mg/kg/dienā. Primārais mērķa kritērijs bija krampju biežuma samazināšanās no sākuma stāvokļa līdz 24. nedēļai. Vecuma grupā no 1 mēneša līdz 6 gadiem (n=27) krampju reižu skaits mainījās no 1 [diapazons] [1-12] līdz 0 [0-2], vecuma grupā no 7 gadiem līdz 12 gadiem (n=77) biežums mainījās no 1 [1-22] līdz 0 [0-1] un vecuma grupā no 13-19 gadiem biežums mainījās no 1 [1-32] līdz 0 [0-3]. Pediatriiskiem pacientiem netika identificētas īpašas drošuma problēmas. Dati no pētījuma, kas apstiprinātu ieguvumu/risku bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, nav pārliecinoši (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz datiem no randomizētiem, kontrolētiem pētījumiem, okskarbazepīna lietošana bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, nav ieteicama, jo drošums un efektivitāte nav atbilstoši pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunkts).

Pediātriskā populācija

Tika veikti divi randomizēti, vērtētāja maskēti, ar devu kontrolēti efektivitātes pētījumi (pētījums 2339 un pētījums 2340) bērniem, kas bija vecumā no 1 mēneša līdz <17 gadiem (n=31 pacients vecumā no 6 līdz <17 gadiem; n=189 pacienti vecumā <6 gadi). Turklāt tika veikti vairāki atklāti pētījumi, kuros piedalījās bērni. Kopumā okskarbazepīna drošuma profils jaunākiem bērniem (<6 gadu vecumam) bija līdzīgs vecākiem bērniem (≥6 gadus veciem). Tomēr dažos pētījumos ar jaunākiem bērniem (<4 gadus veci) un vecākiem bērniem (≥4 gadi) novēroja ≥ 5 reizes lielāku atšķirību starp pacientiem ar krampjiem (attiecīgi 7,9%, salīdzinot ar 1,0%) un *status epilepticus* (attiecīgi 5%, salīdzinot ar 1%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot Trileptal iekšķīgi, okskarbazepīns pilnībā absorbējas un ekstensīvi metabolizējas par tā farmakoloģiski aktīvo metabolītu (MHD).

Pēc vienreizējas Trileptal 600 mg devas ievadīšanas veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem tukšā dūšā, MHD vidējā C_{max} vērtība bija 34 μmol/l, ar atbilstošo vidējo t_{max} vērtību – 4,5 stundas.

Apjomīgā salīdzinošā pētījumā cilvēkiem tikai 2% no kopējās radioaktivitātes plazmā sastādīja neizmainīts okskarbazepīns, aptuveni 70% bija MHD, bet atlikušo uzrādīja nedaudz sekundāro metabolītu, kas tika ātri eliminēti.

Barība neietekmē okskarbazepīna uzsūkšanās ātrumu un pakāpi, tādēļ Trileptal var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Izklīde

MHD sadales tilpums ir 49 litri. Aptuveni 40% MHD saistās ar seruma olbaltumvielām, galvenokārt albumīniem. Saistība nebija atkarīga no tā terapeitiskās koncentrācijas diapazona serumā. Okskarbazepīns un MHD nesaistās pie skābajiem alfa-1-glikoproteīniem. Okskarbazepīns un tā aktīvais metabolīts (MHD) šķērso placentāro barjeru. Vienā gadījumā neonatālā un mātes plazmā MHD koncentrācija bija vienāda.

Biotransformācija

Citolītisku enzīmu klātbūtnē okskarbazepīns strauji reducējas aknās par MHD, kas galvenokārt nodrošina Trileptal farmakoloģisko darbību. MHD tālāk metabolizējas, konjugējoties ar glikuronskābi. Neliels daudzums (4% no devas) oksidējas par farmakoloģiski neaktīvu metabolītu (10, 11-dihidroksi derivātu, -DHD).

Eliminācija

Okskarbazepīns izdalās no organisma galvenokārt metabolītu veidā, kas pārsvarā izdalās ar urīnu. Vairāk nekā 95% devas izdalās urīnā, kas satur mazāk nekā 1% neizmainītu okskarbazepīnu. Mazāk nekā 4% ievadītās devas izdalās ar fekāliju masu. Aptuveni 80% no devas izdalās ar urīnu vai nu MHD glikuronīdu veidā (49%) vai neizmainīta MHD veidā (27%), kur neaktīvais DHD ir aptuveni 3% un okskarbazepīna konjugātu daudzums ir 13% no ievadītās devas.

Okskarbazepīns ātri eliminējas no plazmas ar 1,3–2,3 stundu garu eliminācijas pusperiodu. Turpretī MHD plazmas eliminācijas pusperiods ir vidēji 9,3±1,8 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Pacientiem, kuri saņem Trileptal divas reizes dienā, MHD līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2–3 dienu laikā. Līdzsvara stāvoklī MHD farmakokinētika ir lineāra un parāda ievadītās devas proporcionalitāti MHD koncentrācijai plazmā devas diapazonā no 300–2 400 mg/dienā.

Īpašas pacientu populācijas*Pacienti ar pavājinātu aknu funkciju*

Okskarbazepīna un MHD farmakokinētika un metabolisms bija izvērtēts veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pēc vienreizējas 900 mg iekšķīgas devas ieņemšanas. Viegli līdz mēreni aknu darbības traucējumi neietekmēja okskarbazepīna un MHD farmakokinētiku. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Trileptal iedarbība nav pētīta.

Pacienti ar pavājinātu nieru funkciju

Konstatēta lineāra korelācija starp MHD kreatinīna klīrensu un nieru klīrensu. Ievadot Trileptal vienreizējas 300 mg iekšķīgas devas veidā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.), MHD eliminācijas pusperiods pagarinājās par 60–90% (16 līdz 19 stundām), divas reizes pieaugot AUC, salīdzinot ar veseliem pieaugušiem ar normālu nieru funkciju (10 stundas).

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos tika izvērtētas Trileptal farmakokinētiskās īpašības pediatriskajiem pacientiem, lietojot Trileptal devas robežās no 10 līdz 60 mg/kg/dienā. Pēc ķermeņa masas piemērotā MHD klīrenss samazinās, pieaugot bērna vecumam un ķermeņa masai, sasniedzot pieaugušo līmeni. Bērniem vecumā no 4 līdz 12 gadiem pēc ķermeņa masas piemērotais klīrenss vidēji bija par 40% augstāks nekā pieaugušajiem. Tādēļ MHD iedarbība šiem bērniem ir gaidāma divas trešdaļas no metabolīta iedarbības pieaugušajiem, lietojot vienādas devas attiecībā pret ķermeņa masu. Pieaugot ķermeņa masai gaidāms, ka pacientiem vecumā no 13 gadiem un vecākiem pēc ķermeņa masas piemērotais MHD klīrenss sasniegs pieaugušo līmeni.

Grūtniecība

Klīniskajos pētījumos ierobežotam pacienšu skaitam tika pierādīts, ka grūtniecības laikā iespējama pakāpeniska MHD līmeņa pazemināšanās plazmā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Pēc vienreizējas Trileptal (300 mg) devas un vairākkārtēju Trileptal devu (600 mg/dienā) ievadīšanas vecāka gadagājuma brīvprātīgajiem (vecumā no 60–82 gadiem) MHD maksimālās koncentrācijas plazmā un AUC vērtības bija par 30–60% lielākas nekā gados jaunākiem brīvprātīgajiem (vecumā no 18–32 gadiem). Kreatinīna klīrensu salīdzināšana jaunākiem un vecāka gadagājuma brīvprātīgajiem, norādīja, ka kreatinīna klīrensa atšķirība bija saistīta ar vecumu. Tā kā terapeitiskās devas tiek pielāgotas individuāli, īpašas devu rekomendācijas nav nepieciešamas.

Dzimums

Nav novērotas ar dzimumu saistītas farmakokinētiskās atšķirības bērniem, pieaugušajiem vai vecāka gadagājuma pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati, kas pamatojas uz okskarbazepīna un tā farmakoloģiski aktīvā metabolīta – monohidroksiderivāta (MHD) pētījumiem, par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nefrotoksicitātes pierādījumi tika konstatēti atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām, bet to nebija pētījumos ar suņiem vai pelēm.

Imūntoksicitāte

Imūnstimulācijas testi pelēm parādīja, ka MHD (un mazākā pakāpē okskarbazepīns) var inducēt aizkavētu paaugstinātu jutību.

Mutagenitāte

Okskarbazepīns paaugstināja mutāciju biežumu vienā no Eimsa testiem *in vitro* bez metaboliskas aktivācijas vienā no pieciem baktēriju celmiem. Okskarbazepīns un MHD izraisīja hromosomālu aberāciju un/vai poliploidijas gadījumu palielināšanos, veicot *in vitro* ķīniešu kāmīšu olnīcu analīzi bez metaboliskas aktivācijas. MHD bija negatīvs Eimsa tests, un netika atrasta mutagēna vai klastogēna aktivitāte, pielietojot vai nu okskarbazepīnu, vai nu MHD ķīniešu kāmīšu V79 šūnās *in vitro*. Gan okskarbazepīns, gan MHD neizraisīja klastogēnu vai aneugēnu (mikrokodolu viedošanās) iedarbību, veicot žurku muguras smadzeņu *in vivo* analīzi.

Reproduktīva toksicitāte

Okskarbazepīns neietekmēja abu dzimumu fertilitāti žurkām, lietojot perorālas devas līdz attiecīgi 150 mg/kg/dienā. Tomēr žurku mātītēm novēroja estrogēna cikla traucējumus un samazinātu dzeltenā ķermeņa (*corpora lutea*), implantāciju un dzīvu embriju skaitu, lietojot augstākas MHD devas, kas ir salīdzināmas ar cilvēkiem lietotām (skatīt 4.6. apakšpunktu). Standarta reproduktīvas toksicitātes pētījumi ar grauzējiem un trušiem, ievadot toksiskas devas mātītēm, atklāja tādas sekas, kā embriju/augļu mirstības biežuma palielināšanās un/vai dažos gadījumos aizkavētu antenatālo un/vai postnatālo pēcnācēju augšanu. Vienā no astoņiem embriju/augļu toksicitātes pētījumiem, kur tika lietots okskarbazepīns vai tā MHD devās, kas arī izraisīja toksicitāti mātei, konstatēts augļa malformāciju biežuma pieaugums žurkām (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumos ārstētiem dzīvniekiem tika stimulēti aknu (žurkām un pelēm), *testis* (žurku tēviņiem) un dzimumorgānu granulocītu (žurku mātītēm) audzēji. Konstatētie aknu audzēji bija iespējamās sekas aknu mikrosomu enzīmu indukcijai; slimniekiem, kurus ārstēja ar Trileptal, stimulējošā iedarbība bija vājāka vai tās nebija, lai gan tā nevar tikt izslēgta.

Testis audzējus varbūt varēja stimulēt paaugstināta luteinizējošā hormona koncentrācija. Sakarā ar šādu pierādījumu trūkumu cilvēkiem tiek uzskatīts, ka šādi audzēji nav klīniski nozīmīgi. Vienā kancerogenitātes pētījumā ar MHD tika konstatēts neliels no devas atkarīgs dzimumorgānu granulocītu audzēja skaita pieaugums žurku mātītēm (dzemdes kaklā un vagīnā). Vienā eksperimentā konstatēts neliels dzimumorgānu granulocītu audzēju skaita pieaugums žurku mātītēm. Šie rezultāti ir salīdzināmi ar gaidāmajiem klīniskajiem rezultātiem. Šo audzēju veidošanās mehānisms pilnībā vēl nav izskaidrots, bet var būt saistīts ar raksturīgu žurkām estradiola līmeņa paaugstināšanos. Klīniskais izskaidrojums šiem audzējiem nav skaidrs.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds,
Mikrokristāliskā celuloze,
Hipromeloze,
Krospovidons,
Magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Hipromeloze,
Talks,
Titāna dioksīds (171).

Tikai 300 mg tablešu apvalkā:

Makrogols 8 000,
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

Tikai 600 mg tablešu apvalkā:

Makrogols 4 000;
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172),
Melnais dzelzs oksīds (E 172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteros pa 10 apvalkotām tabletēm. Blistera materiāls: *PVH/PE/PVDH* ar alumīnija folijas pamatni.

Tabletes pa 300 mg: blisteros pa 30, 50, 100, 200 un/vai 500 tabletēm.

Tabletes pa 600 mg: blisteros pa 30, 50, 100, 200 un/vai 500 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SIA Novartis Baltics
Gustava Zemgala gatve 76,
LV-1039, Rīga
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Trileptal 300 mg: Nr. 99-0279
Trileptal 600 mg: Nr. 99-0280

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 14. aprīlis.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 30. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2023