

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trileptal 60 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra oraalisuspensiota sisältää 60 mg okskarbatsepiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 millilitra sisältää myös 175 mg sorbitolia (E420), 25 mg propyleeniglykolia (E1520), 0,30 mg propyyli parahydroksibentsoattia (E216), 1,20 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E218) ja 0,8 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Lähes valkoinen tai hiukan punertavanruskea oraalisuspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trileptal on tarkoitettu partiaalisten kohtausten, myös sekundaarisesti toonis-kloonisiksi yleistyvien partiaalisten kohtausten hoitoon.

Trileptal on tarkoitettu käytettäväksi yksinään (monoterapiana) tai liitännäishoidossa aikuisille sekä 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sekä monoterapiassa että liitännäishoidossa Trileptal-hoito aloitetaan kliinisesti tehokkaalla annoksella, joka jaetaan kahteen osa-annokseen. Annosta voidaan suurentaa hoitovasteen mukaan. Korvattaessa muita epilepsialääkkeitä Trileptalilla, senhetkisen epilepsialäkkeen annosta on pienennettävä vähitellen, kun Trileptal-hoito aloitetaan. Liitännäishoidossa, kun potilaan epilepsialäkkeiden kokonaismäärä suurenee, samaan aikaan annettavan lääkityksen annosta voi olla tarpeen pienentää ja/tai Trileptalin annosta suurentaa hitaammin (ks. kohta 4.5).

Trileptal oraalisuspensio on määrättävä millilitroina (ks. alla oleva muuntotaulukko, jossa on milligrammoja vastaavat annokset millilitroina). Millilitroina määrätty annos on pyöristetty lähimpään 0,5 ml:aan.

Alla olevassa taulukossa annetut annokset koskevat vain 6-vuotiaita ja sitä vanhempia lapsia. Nämä annokset annetaan kaksi kertaa päivässä.

Annos milligrammoina (annetaan 2 kertaa päivässä)	Annos millilitroina (annetaan 2 kertaa päivässä)
45–75 mg	1,0 ml
76–105 mg	1,5 ml
106–135 mg	2,0 ml
136–165 mg	2,5 ml
166–195 mg	3,0 ml
196–225 mg	3,5 ml

226–255 mg	4,0 ml
256–285 mg	4,5 ml
286–315 mg	5,0 ml
316–345 mg	5,5 ml
346–375 mg	6,0 ml
376–405 mg	6,5 ml
406–435 mg	7,0 ml
436–465 mg	7,5 ml
466–495 mg	8,0 ml
496–525 mg	8,5 ml
526–555 mg	9,0 ml
556–585 mg	9,5 ml
586–615 mg	10,0 ml
616–645 mg	10,5 ml
646–675 mg	11,0 ml
676–705 mg	11,5 ml
706–735 mg	12,0 ml
736–765 mg	12,5 ml
766–795 mg	13,0 ml
796–825 mg	13,5 ml
826–855 mg	14,0 ml
856–885 mg	14,5 ml
886–915 mg	15,0 ml
916–945 mg	15,5 ml
946–975 mg	16,0 ml
976–1 005 mg	16,5 ml
1 006–1 035 mg	17,0 ml
1 036–1 065 mg	17,5 ml
1 066–1 095 mg	18,0 ml
1 096–1 125 mg	18,5 ml
1 126–1 155 mg	19,0 ml
1 156–1 185 mg	19,5 ml
1 186–1 215 mg	20,0 ml

Lääkehoidon tehon seuranta

Okskarbatsepiinin teho perustuu pääosin sen aktiivisen metaboliitin, eli okskarbatsepiinin 10-monohydroksijohdannaisen (10-monohydroxy derivative, MHD) toimintaan (ks. kohta 5).

Rutiininomaista okskarbatsepiinin tai MHD:n pitoisuuden seuranta plasmasta ei tarvita. Seurannasta voi kuitenkin olla hyötyä tilanteissa, joissa on odotettavissa, että MHD:n puhdistuma saattaa vaihdella (ks. kohta 4.4). Näissä tilanteissa Trileptal-annosta voidaan säätää (2–4 tuntia annoksen jälkeen plasmasta mitattujen pitoisuuksien perusteella) siten, että MHD-huippupitoisuudet plasmassa pysyvät tasolla < 35 mg/l.

Aikuiset

Monoterapia

Suosittelut aloitusannos

Trileptal-hoito tulisi aloittaa annoksella 600 mg/vrk (8–10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osannokseksi.

Ylläpitoannos

Kliinisen tarpeen mukaan annosta voidaan suurentaa aloitusannoksesta enintään 600 mg/vrk noin viikon välein, kunnes saavutetaan haluttu hoitovaste. Terapeuttinen vaikutus saadaan annoksilla, jotka vaihtelevat välillä 600–2 400 mg/vrk.

Kontrolloidussa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa potilailla, jotka eivät saaneet muita epilepsialääkkeitä, annos 1 200 mg/vrk osoittautui tehokkaaksi. Annos 2 400 mg/vrk on osoittautunut tehokkaaksi hoitoon huonommin reagoivilla potilailla, joiden muu epilepsialääkitys on vaihdettu Trileptal-monoterapiaan.

Suosittelun enimmäisannos

Kontrolloidussa sairaalaolosuhteissa annoksen suurentaminen aina 2 400 mg/vrk asti on saavutettu 48 tunnin aikana.

Liitännäishoito

Suosittelun aloitusannos

Trileptal-hoito tulisi aloittaa annoksella 600 mg/vrk (8–10 mg/kg/vrk), joka jaetaan kahdeksi osa-annokseksi.

Ylläpitoannos

Kliinisen tarpeen mukaan annosta voidaan suurentaa aloitusannoksesta enintään 600 mg/vrk noin viikon välein, kunnes saavutetaan haluttu hoitovaste. Terapeuttinen vaste on saatu 600–2 400 mg:n vuorokausiannoksilla.

Suosittelun enimmäisannos

Kontrolloidussa liitännäishoitotutkimuksissa 600–2 400 mg:n vuorokausiannokset ovat osoittautuneet tehokkaiksi, vaikka useimmat potilaat eivät, pääasiassa keskushermostoon kohdistuneiden haittavaikutusten takia, sietäneet annosta 2 400 mg/vrk, ellei muiden samanaikaisesti käytettyjen epilepsialääkkeiden annoksia pienennetty. Yli 2 400 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu systemaattisesti kliinisissä tutkimuksissa.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Eriyiset annossuosituksukset eivät ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita, sillä terapeuttiset annokset säädetään yksilöllisesti jokaiselle potilaalle. Annosten säätämistä suositellaan kuitenkin iäkkäille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. alla olevat tiedot annostuksesta munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä). Natriumpitoisuuksia seerumissa on seurattava huolellisesti sellaisilla potilailla, joilla on hyponatremian riski (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievässä ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei annosta tarvitse muuttaa. Trileptalia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi on noudatettava varovaisuutta käytettäessä Trileptalia näillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) Trileptal-hoito on aloitettava puolella tavallisesta aloitusannoksesta (300 mg/vrk). Annosta suurennetaan vähintään viikon väliajoin, kunnes haluttu hoitovaste on saavutettu (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annoksen asteittainen suurentaminen saattaa vaatia tarkempaa seurantaa.

Pediatriset potilaat

Suosittelun aloitusannos

Trileptal-hoito on aloitettava annostuksella 8–10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen sekä monoterapiassa että liitännäishoidossa.

Ylläpitoannos

Liitännäishoitotutkimuksissa 30–46 mg/kg/vrk:n ylläpitoannokset, joihin päästiin kahdessa viikossa, osoittautuivat lapsipotilailla tehokkaiksi ja hyvin siedetyiksi. Terapeuttinen teho havaittiin keskimäärin 30 mg/kg/vrk:n ylläpitoannoksella.

Suositelu enimmäisannos

Jos kliinisesti on tarpeen, annosta voi nostaa lisäämällä aloitusannokseen noin viikon välein korkeintaan 10 mg/kg/vrk, kunnes saavutetaan haluttu hoitovaste, kuitenkin korkeintaan annostasolle 46 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.2).

Trileptal-lääkettä suositellaan vähintään 6-vuotiaille lapsille. Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui myös noin 230 alle 6-vuotiaasta lasta (nuorimmat olivat 1 kk:n ikäisiä). Trileptal-lääkkeen käyttöä ei kuitenkaan suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tässä ikäryhmässä lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole asianmukaisesti osoitettu.

Kaikki edellä annetut annossuosituksset (aikuiset, iäkkäät ja lapset) perustuvat kliinisissä tutkimuksissa mainituille ikäryhmille annettuihin annoksiin. Pienempien aloitusannosten käyttöä voi harkita tarpeen mukaan.

Antotapa

Trileptal-oraalisuspensiopulloa on ravistettava hyvin ennen annoksen ottamista. Annos on otettava pullosta välittömästi ravistamisen jälkeen. Lääkärin määräämä oraalisuspensioannos on mitattava pullosta käyttäen ruiskua, joka on pakkauksen mukana. Trileptal-oraalisuspensio voidaan niellä suoraan ruiskusta tai se voidaan sekoittaa pieneen määrään vettä juuri ennen lääkkeen ottoa. Jokaisen käyttökerran jälkeen pullo on suljettava ja ruiskun ulkopinta pyyhittävä kuivalla ja puhtaalla paperilla.

Trileptal-lääkkeen voi ottaa joko syömisen yhteydessä tai tyhjän mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, eslikarbatsepiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on vastaanotettu ilmoituksia luokan I (välitön) yliherkkyysreaktioista, ihottuma, kutina, urtikaria, angioedeema ja anafylaksia mukaan lukien. Anafylaksiatapauksia ja angioedeemaa, joka kohdistui kurkunpäähän, äänihuuliin, huuliin ja silmäluomiin, on ilmoitettu potilailla, jotka ottivat ensimmäisen Trileptal-annoksen tai sitä seuraavia annoksia. Jos potilaalla ilmenee näitä reaktioita Trileptal-hoidon jälkeen, lääkitys on lopetettava ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Potilaita, joilla on ollut yliherkkyysreaktioita karbamatsepiinille, on informoitava siitä, että noin 25–30 % näistä potilaista voi saada yliherkkyysreaktion (esim. vaikean ihoreaktion) Trileptalin käytöstä (ks. kohta 4.8 ”Haittavaikutukset”).

Yliherkkyysreaktioita (myös useissa eri elimissä ilmeneviä yliherkkyysreaktioita) voi ilmetä myös potilailla, jotka eivät ole olleet yliherkkiä karbamatsepiinille. Tällaisia reaktioita voi esiintyä ihossa, maksassa, veressä, imukudoksessa tai muissa elimissä joko yksitellen tai yhdessä systeemisen reaktion yhteydessä (ks. kohta 4.8). Yleensä, jos yliherkkyysreaktioihin viittaavia löydöksiä ja oireita esiintyy (ks. kohta 4.8), Trileptal-hoito on yleensä keskeytettävä heti.

Ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN / Lyellin oireyhtymä) ja erythema multiformea on raportoitu hyvin harvoin Trileptalin käytön yhteydessä. Potilaat, joilla on vakavia ihoreaktioita, saattavat tarvita sairaalahoitoa, koska nämä tilat voivat olla henkeä uhkaavia ja (hyvin harvoin) kuolemaan johtavia. Trileptaliin liittyviä tapauksia esiintyi sekä lapsilla että aikuisilla. Reaktion mediaani alkamisaika oli 19 päivää. Joitakin tapauksia vakavien ihoreaktioiden uudelleen esiintymisestä raportoitiin, kun Trileptal oli aloitettu uudelleen. Potilaat, joille tulee ihoreaktioita Trileptalista, on tutkittava nopeasti ja Trileptal lopetettava heti, paitsi jos ihottuma selvästi ei liity lääkkeeseen. Jos lääke lopetetaan, pitää harkita Trileptalin korvaamista

jollakin toisella antiepileptisellä lääkityksellä kohtausten estämiseksi. Trileptalia ei saa aloittaa uudelleen potilailla, jotka lopettivat lääkityksen yliherkkyysoireiden takia (ks. kohta 4.3).

HLA-B*1502-alleeli han-kiinalaisessa, thaimaalaisessa ja muussa aasialaisperäisessä väestössä

HLA-B*1502-alleelin on osoitettu liittyvän vahvasti vaikeiden ihoreaktioiden (Stevens–Johnsonin oireyhtymä [SJS] / toksinen epidermaalinen nekrolyysi [TEN]) kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon aikana han-kiinalaista ja thaimaalaista alkuperää olevilla potilailla.

Okskarbatsepiinin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin. On mahdollista, että HLA-B*1502-alleelin kantajilla on riski saada SJS/TEN myös okskarbatsepiinihoidon aikana. Saatavilla on tietoa, joka viittaa tällaisen yhteyden esiintymiseen okskarbatsepiinilla. Noin 10 % han-kiinalaisesta ja thaimaalaisesta väestöstä kantaa HLA-B*1502-alleelia. Nämä potilaat on testattava HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista, mikäli mahdollista. Testaamista kemiallisesti samankaltaisen aktiivisen aineen osalta pitää harkita. Jos testituloksella alkuperää olevilla potilailla on positiivinen, okskarbatsepiinin käyttöä voi harkita, jos hoidolla saatavan hyödyn arvioidaan ylittävän riskit.

Koska HLA-B*1502-alleeli on muissa aasialaisväestöissä yleinen (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiväestöihin kuuluvien potilaiden testausta sen suhteen voi harkita.

HLA-B*1502-alleeli on harvinainen esim. eurooppalaista ja afrikkalaista alkuperää olevilla, otoksissa latinalaisamerikkalaisista populaatioista sekä japanilaisilla ja korealaisilla (< 1%).

Edellä annetut alleelifrekvenssit viittaavat niiden henkilöiden prosentuaaliseen osuuteen populaatiossa, jotka kantavat kromosomistossaan tätä alleelia. Ihmisellä jokaista vastinkromosomia on kaksi kappaletta, mutta jo yksi HLA-B*1502-alleeli saattaa olla riittävä SJS-riskin lisäämiseen, joten prosentuaalinen osuus potilaista, joilla voi olla lisääntynyt riski, on lähes kaksinkertainen alleelin esiintymistiheyteen nähden.

HLA-A*3101 alleeli eurooppalaista ja japanilaista alkuperää olevissa väestöissä

On jonkin verran näyttöä siitä, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy lisääntynyt riski saada karbamatsepiinihoidon häiritsevä vaikutuksena ihoreaktio, kuten SJS, TEN, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja yleisoireita (DRESS), tai vähemmän vakava akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) sekä makulopapulaarinen ihottuma eurooppalaista ja japanilaista alkuperää olevilla potilailla.

HLA-A*3101-alleelin yleisyys vaihtelee huomattavasti eri etnisissä populaatioissa ollen 2–5 % eurooppalaisissa väestöissä ja n. 10 % japanilaisväestössä.

HLA-A*3101-alleeli saattaa lisätä karbamatsepiinin aiheuttamia ihoreaktioita (enimmäkseen vähemmän vakavia) 5,0 %:sta väestössä keskimäärin 26,0 %:iin eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas HLA-A*3101-alleelin puuttuminen vähentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

HLA-A*3101-alleeli – muut väestöt

Tätä alleelia on arvioitu esiintyvän alle 5 %:lla australialaista, aasialaista, afrikkalaista ja pohjoisamerikkalaista alkuperää olevilla ihmisillä (lukuun ottamatta muutamia poikkeuksia, jolloin osuus on 5–12 %). Yli 15 %:in esiintyvyyttä on arvioitu ilmenevän tietyissä etnisissä eteläamerikkalaisissa (Argentiina ja Brasilia), pohjoisamerikkalaisissa (Yhdysvallat: Navajo ja Sioux, Meksiko: Sonora Seri) ja eteläintialaisissa (Tamil Nadu -alueella) populaatioissa, ja 10–15 %:in esiintyvyyksiä muissa samojen alueiden paikallisissa etnisissä ryhmissä.

Edellä annetut alleelifrekvenssit viittaavat niiden henkilöiden prosentuaaliseen osuuteen populaatiossa, jotka kantavat kromosomistossaan tätä alleelia. Ihmisellä jokaista vastinkromosomia on kaksi kappaletta, mutta jo yksi HLA-A*3101-alleeli saattaa olla riittävä SJS-riskin lisäämiseen, joten prosentuaalinen osuus potilaista, joilla voi olla lisääntynyt riski, on lähes kaksinkertainen alleelin esiintymistiheyteen nähden.

Ei ole riittävää näyttöä suosittaa HLA-A*3101-alleelin seulontatutkimusta ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisilla yhdisteillä.

Jos eurooppalaista tai japanilaista alkuperää olevien potilaiden tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantajia, hoitoa karbamatsepiinilla tai kemiallisesti samankaltaisilla yhdisteillä voi harkita, jos siitä saatavan hyödyn arvioidaan ylittävän riskit.

Geneettisen seulonnan rajoitteet

Geneettisten seulontakokeiden tuloksilla ei voi koskaan korvata asianmukaista valpasta potilaan seuranta ja hoitoa. Moni aasialaista alkuperää oleva potilas, jolla on HLA-B*1502-alleeli, voi saada Trileptal-hoitoa ilman, että hänelle kehittyy SJS tai TEN. Vastaavasti, mitä tahansa etnistä ryhmää edustavalle, HLA-B*1502-alleelinegatiiviselle potilaalle voi tämän alleelin puuttumisesta huolimatta kehittyä SJS tai TEN. Sama koskee HLA-A*3101-alleelia ja riskiä kehittää SJS, TEN, DRESS, AGEP tai makulopapulaarinen ihottuma. Näiden vakavien ihoreaktioiden ja niihin liittyvän sairastuvuuden yhteyttä muihin mahdollisiin tekijöihin (kuten epilepsialääkeannos, potilaan hoitomyöntyyvyys, muut samanaikaiset lääkitykset ja samanaikaiset sairaudet tai iho-oireiden seurannan taso) ei ole selvitetty.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Jos HLA-B*1502-alleelin kantajuutta halutaan selvittää, suositellaan korkean erotuskyvyn omaavan HLA-B*1502-alleelin genotyypitysmenetelmän käyttöä. Testi on positiivinen, jos potilaalla todetaan joko yksi tai kaksi HLA-B*1502-alleelia ja negatiivinen, jos yhtään HLA-B*1502-alleelia ei löydy. Vastaavasti, korkean erotuskyvyn omaavan genotyypitysmenetelmän käyttöä suositellaan, jos HLA-A*3101-alleelin kantajuutta halutaan testata. Testi on positiivinen, jos potilaalla todetaan joko yksi tai kaksi HLA-A*3101-alleelia ja negatiivinen, jos yhtään HLA-A*3101-alleelia ei löydy.

Kouristuskohtausten pahenemisen riski

Trileptalin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtausten pahenemisen riskiä. Kouristuskohtausten pahenemisen riskiä on havaittu etenkin lapsilla, mutta sitä voi ilmetä myös aikuisilla. Jos kouristuskohtaukset pahenevat, Trileptal-hoito on keskeytettävä.

Hyponatremia

Alle 125 mmol/l:n seerumin natriumpitoisuuksia, jotka yleensä eivät aiheuta oireita eivätkä edellytä hoidon muuttamista, on todettu enimmillään 2,7 %:lla Trileptal-hoitoa saaneista potilaista. Kliinistä tutkimuksista saatu kokemus osoittaa, että seerumin natriumpitoisuus normalistui, kun Trileptal-annosta pienennettiin, Trileptal-hoito keskeytettiin tai potilasta hoidettiin konservatiivisesti (esim. nesterajoituksin). Jos potilaalla on ennestään munuaisvikaan liittyvä seerumin pieni natriumpitoisuus (esim. anti-diureettisen hormonin poikkeavan erityksen kaltainen oireyhtymä) tai jos potilas saa seerumin natriumpitoisuutta pienentävää lääkitystä (esim. diureetteja, desmopressiinia) tai tulehduskipulääkkeitä (esim. indometasiinia), seerumin natriumpitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista. Tämän jälkeen seerumin natriumpitoisuus on mitattava noin kahden viikon kuluttua ja sitten kuukausittain kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Nämä riskit koskevat erityisesti vanhuksia. Jos natriumpitoisuutta pienentävien lääkkeiden käyttö aloitetaan Trileptal-hoidon aikana, seerumin natriumpitoisuuksia pitää seurata samalla tavalla. Yleensä, jos Trileptal-hoidon aikana esiintyy hyponatremiaan viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8), seerumin natriumin määrittäminen on syytä harkita. Muiden potilaiden seerumin natriumpitoisuus voidaan määrittää osana muita laboratoriotutkimuksia.

Kaikkien primaarista tai sekundaarista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden painoa on tarkkailtava mahdollisen nesteretention havaitsemiseksi. Jos nesteretentiota ilmenee tai sydämen tila pahenee, seerumin natriumpitoisuus pitää tarkistaa. Jos todetaan hyponatremiaa, nesterajoitus on tärkeä vastatoimi.

Koska okskarbatsepiini voi hyvin harvoin johtaa sydämenjohtumisen heikkenemiseen, potilaita, joilla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (esim. AV-katkos, atrytmiat) on seurattava huolellisesti.

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoiminta on yksi okskarbatsepiinin haittavaikutuksista (esiintyvyys ”melko harvinainen”, ks. kohta 4.8). Ottaen huomioon, kuinka tärkeitä kilpirauhashormonit ovat lasten syntymänjälkeiselle kehitykselle, kilpirauhasen toiminnan seuranta suositellaan Trileptal-hoitoa saaville lapsipotilaille.

Maksan toiminta

Hyvin harvoin on raportoitu hepatiittia, joka useimmissa tapauksissa on korjautunut. Jos epäillään maksaan kohdistuvaa haittatapahtumaa, maksan toiminta on tarkistettava ja Trileptal-hoidon keskeyttäminen on harkittava. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten toiminta

Annettaessa Trileptal-hoitoa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), varovaisuutta on noudatettava erityisesti aloitusannoksen sekä annoksen titraamisvaiheen suhteen. Okskarbatsepiinin MHD-metaboliitin pitoisuuden seuranta plasmasta voi harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hematologiset vaikutukset

Trileptal-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja pansytopeniaa valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Valmisteen käytön lopettamista on harkittava, jos potilaalle kehittyy merkitsevän luuydinsuppression merkkejä.

Itsetuhokäyttäytyminen

Itsetuhoajatusta ja -käyttäytymistä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä monissa indikaatioissa. Satunnaistettujen, plasebokontroloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi on osoittanut itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Tämän riskin mekanismeja ei tunneta, eikä saatavissa oleva tieto sulje pois lisääntyneen riskin mahdollisuutta okskarbatsepiinilla.

Siksi potilaita on seurattava itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatusta tai -käyttäytymistä esiintyy.

Hormonaalinen ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on varoitettava siitä, että Trileptalin samanaikainen käyttö hormonaalisen ehkäisyn kanssa voi tehdä tämän tyyppisen ehkäisyn tehottomaksi (ks. kohta 4.5). Trileptalin käytön yhteydessä suositellaan lisäksi muuta ei-hormonaalista ehkäisymuotoa.

Alkoholi

Additiivisen sedaatiovaikutuksen mahdollisuuden vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos Trileptal-hoidon yhteydessä käytetään alkoholia.

Hoidon lopettaminen

Kuten muutkin epilepsialääkkeet, Trileptal on lopetettava vähitellen mahdollisen kohtausten tihenemisriskin vuoksi.

Pitoisuuksien seuranta plasmasta

Vaikka annoskoon ja okskarbatsepiinin plasmapitoisuuden tai plasmapitoisuuden ja kliinisen tehon tai siedettävyyden väliset suhteet eivät ole kovin selkeät, voi plasmapitoisuuden seurannasta olla hyötyä tilanteissa, joissa epäillään huonoa hoitomyöntyvyyttä tai odotetaan MHD-puhdistumassa ilmenevän muutoksia, kuten esim. seuraavissa tilanteissa:

- muutokset munuaisten toiminnassa (ks. kohta 4.2 Munuaisten vajaatoiminta)
- raskaus (ks. kohdat 4.6 ja 5)
- samanaikainen maksan entsyymejä indusoivan lääkkeen käyttö (ks. kohta 4.5).

Muuta

Trileptal-oraalisuspensio sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), 0,8 mg per 1 ml. Se sisältää myös parabeeneja, jotka saattavat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita. Trileptal-oraalisuspensio sisältää sorbitolia, ja siksi sitä ei pidä käyttää potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi. Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Entsyymien induktio

In vitro ja *in vivo* okskarbatsepiini ja sen farmakologisesti aktiivinen metaboliitti MHD indusoivat heikosti sytokromi P450:n entsyymejä CYP3A4 ja CYP3A5, jotka metaboloivat hyvin suurta määrää lääkkeitä, esimerkiksi immunosuppressantteja (esim. siklosporiinia, takrolimuusia), oraalisia ehkäisyvalmisteita (ks. alla) ja joitakin muita epilepsialääkkeitä (esim. karbamatsepiini), minkä seurauksena näiden lääkkeiden pitoisuudet plasmassa pienenevät (ks. alla oleva taulukko, johon on koottu tulokset yhteisvaikutuksista muiden epilepsialäkkeiden kanssa).

In vitro okskarbatsepiini ja MHD ovat heikkoja UDP glukuronyylitransferaasien indusioijia (vaikutuksia tämän ryhmän spesifisiin entsyymeihin ei tunneta). Siksi *in vivo* okskarbatsepiinilla ja MHD:lla voi olla vähäistä indusoivaa vaikutusta niiden lääkkeiden metaboliaan, jotka eliminoiduvat pääasiassa konjugoitumalla UDP glukuronyylitransferaasien kautta. Kun Trileptalilla aloitetaan lääkitys tai annosta muutetaan, uuden induktiotason saavuttamiseen menee 2-3 viikkoa.

Jos Trileptal-lääkitys lopetetaan, samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden annosta saattaa olla tarpeellista pienentää ja se pitää päättää kliinisen ja/tai plasman pitoisuuden seurannan perusteella. Induktio pienenee todennäköisesti vähitellen 2-3 viikon aikana lääkkeen lopettamisen jälkeen.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Trileptalilla on todettu olevan vaikutusta oraalisen ehkäisyvalmisteen kahteen komponenttiin, etinyliestradioliin (EE) ja levonorgestreeliin (LNG). EE:n mediaani AUC-arvo pieneni 48–52 %:lla ja LNG:n arvo 32–52 %:lla. Siksi Trileptalin samanaikainen käyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa voi tehdä ne tehottomiksi (ks. kohta 4.4). On käytettävä muuta luotettavaa ehkäisyä.

Entsyymien inhibitio

Okskarbatsepiini ja MHD estävät CYP2C19:ta. Sen vuoksi yhteisvaikutuksia voi esiintyä, kun suuria annoksia Trileptalia annetaan yhtä aikaa lääkkeiden kanssa, jotka pääasiassa metaboloituvat CYP2C19:n kautta (esim. fenytoiini). Fenytoiinin pitoisuudet plasmassa kasvoivat 40 %:iin saakka, kun Trileptalia annettiin 1200 mg/päivä ylittävänä annoksina (ks. alla olevaa taulukkoa, johon on koottu tulokset yhteisvaikutuksista muiden epilepsialäkkeiden kanssa). Tällöin samanaikaisesti annetun fenytoiinin määrää saattaa olla tarpeen pienentää (ks. kohta 4.2)

Epilepsialäkkeet ja entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet

Mahdollisia interaktioita Trileptalin ja muiden epilepsialäkkeiden kesken arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa. Näiden interaktioiden vaikutus keskimääräiseen aika-pitoisuuskuvaajan pinta-alaan (AUC) ja C_{min} -arvoon nähdään yhteenvetona seuraavassa taulukossa.

Yhteenveto Trileptalin ja muiden epilepsialäkkeiden yhteisvaikutuksista

Samaan aikaan käytetty toinen epilepsialäke	Trileptalin vaikutus toisen lääkkeen pitoisuuteen	Toisen lääkkeen vaikutus MHD:n pitoisuuteen
Karbamatsepiini	0-22 %:n pieneminen (karbamatsepiiniepoksidipitoisuus suurenee 30 %)	40 %:n pieneminen

Klobatsaami	Ei tutkittu	Ei vaikutusta
Felbamaatti	Ei tutkittu	Ei vaikutusta
Lamotrigiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Fenobarbitaali	14-15 %:n suureneminen	30-31 %:n pieneminen
Fenytoiini	0-40 %:n suureneminen	29-35 %:n pieneminen
Valproiinihappo	Ei vaikutusta	0-18 %:n pieneminen

Sytokromi P450 -entsyymien ja/tai UGT-entsyymien voimakkaiden induktoreiden (rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja fenobarbitaalin) on osoitettu aikuisilla pienentävän MHD:n pitoisuutta plasmassa/seerumissa (29–49 %); 4–12-vuotiailla lapsilla MHD:n puhdistuma suureni noin 35 %, kun annettiin yhtä kolmesta entsyymejä indusoivista epilepsialääkkeestä verrattuna monoterapiaan. Samanaikaisella Trileptal-hoidolla ja lamotrigiinilla on ollut yhteyttä lisääntyneeseen haittavaikutusten riskiin (pahoinvointi, uneliaisuus, heitehuimaus ja päänsärky). Kun yhtä tai useampaa epilepsialäkettä annetaan yhtä aikaa Trileptalin kanssa, annoksen huolellista määrittämistä ja/tai plasmapitoisuuden seurantaa voidaan harkita tapauskohtaisesti, varsinkin lapsipotilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti lamotrigiinilla.

Autoinduktiota ei Trileptalin yhteydessä ole havaittu.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Simetidiini, erytromysiini, viloksatsiini, varfariini ja dekstropropoksifeeni eivät vaikuttaneet MHD:n farmakokinetiikkaan.

Okskarbatsepiinin ja MAO-estäjien välinen yhteisvaikutus on teoreettisesti mahdollinen, mikä perustuu okskarbatsepiinin rakenteelliseen samankaltaisuuteen trisyklisten depressiolääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana trisyklisiä depressiolääkkeitä käyttäneitä potilaita, eikä kliinisesti merkityksellisiä interaktioita havaittu.

Litiumin ja okskarbatsepiinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä neurotoksisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskauden ehkäisy

Trileptal saattaa johtaa etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien ehkäisytablettien tehon pettämiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Hedelmällisiä naisia on ohjeistettava käyttämään erityisen tehokasta ehkäisyä (mieluiten ei-hormonaalista ehkäisyä, kuten kierukkaa) Trileptal-hoidon aikana.

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät vaarat

Lääkitystä saaneella väestöllä epämuodostumien lisääntymistä on havaittu polyterapiassa, etenkin polyterapiassa johon on sisällynyt valproaatti.

Lisäksi tehokasta epilepsiahoitoa ei saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on vahingollista sekä äidille että sikiölle.

Okskarbatsepiiniin liittyvät vaarat

Käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskaudesta). On kuitenkin rajoitetusti tietoa okskarbatsepiinin yhteydestä synnynnäisiin epämuodostumiin. Epämuodostumien kokonaismäärä Trileptal-hoidon aikana ei ole lisääntynyt verrattuna tavalliseen väestöön (2–3 %). Tähän tiedon määrään perustuen kohtalaista teratogeenista riskiä ei voida kuitenkaan sulkea kokonaan pois. Okskarbatsepiinille raskauden aikana altistuneiden lasten hermoston kehityshäiriöiden riskiä koskevat tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, eikä riskiä voida poissulkea.

Nämä tiedot huomioiden:

- Jos Trileptal-hoitoa saavat naiset tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta, tämän valmisteen käyttö on arvioitava huolellisesti uudelleen. Pienintä tehokasta annosta pitää käyttää ja mahdollisuuksien mukaan tulisi suosia monoterapiaa ainakin raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana.
- Raskauden aikaista tehokasta epilepsialääkitystä okskarbatsepiinilla ei saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on vahingollista sekä äidille että sikiölle.

Seuranta ja ehkäisy

Jotkut epilepsialääkkeet saattavat vaikeuttaa foolihapon puutetta, mikä saattaa olla osasyynä synnynnäisiin sikiön epämuodostumiin. Foolihappolisää suositetaan ennen raskautta ja sen aikana. Koska tämän lisälääkityksen tehoa ei ole todistettu, raskaudenaikaista mahdollisuutta erityisdiagnoosiin tulisi tarjota myös foolihappoa lisälääkityksenä käyttäneille naisille. Rajallisesta määrästä naisia saatu tieto osoittaa, että okskarbatsepiinin aktiivisen metaboliitin, MHD:n, pitoisuus saattaa vähitellen laskea raskauden edetessä. Kohtausten riittävän hallinnan säilyttämiseksi suositellaan Trileptal-lääkitystä saavilla naisilla kliinisen vasteen huolellista seurantaakin koko raskauden ajan. MHD-pitoisuusmuutosten määrittämistä plasmasta olisi harkittava. Jos annostusta on suurennettu raskauden aikana, olisi synnytyksen jälkeisten MHD-pitoisuuksien seurantaakin myös harkittava.

Vastasyntyneet

Epilepsialääkkeiden aiheuttamia verenvuotohäiriöitä on raportoitu vastasyntyneillä. Varoitusnäytteenä on annettava K₁-vitamiinia raskauden viimeisten viikkojen aikana ja vastasyntyneelle estämään vuotohäiriöitä.

Imetys

Okskarbatsepiini ja sen aktiivinen metaboliitti MHD erittyvät rintamaitoon. Rajalliset tiedot osoittavat, että imettävien lasten MHD-metaboliitin plasmapitoisuudet ovat välillä 0,2-0,8 µg/ml, vastaten enintään 5 % äidin plasman MHD-pitoisuudesta. Vaikka altistuminen näyttää vähäiseltä, imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Siksi päätös imettämisestä Trileptal-hoidon aikana on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyöty ja mahdollinen haittavaikutusten riski imeväiselle. Imettävää lasta on seurattava haittavaikutusten, kuten uneliaisuuden ja huonon painon kehityksen osalta.

Hedelmällisyys

Rotilla okskarbatsepiinilla ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen. Vaikutuksia lisääntymiskykyä koskeviin parametreihin havaittiin naarasrotilla MHD-annoksella, joka on verrattavissa ihmisellä vastaavaan annokseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Trileptal-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Trileptalin käytön yhteydessä on raportoitu haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, uneliaisuutta, ataksiaa, diplopiata, näön hämärtymistä, näköhäiriöitä, hyponatremiaa ja tajunnan tason alenemista (täydellinen luettelo haittavaikutuksista, ks. kohta 4.8) etenkin hoidon alussa sekä annosmuutosten yhteydessä (useammin annosta nostettaessa). Potilaiden on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta autolla ajaessa tai koneita käyttäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset, joita havaitaan yli 10 %:lla potilaista, ovat uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, diplopia, pahoinvointi, oksentelu ja väsymys.

Turvallisuusprofiili perustuu kliinisten tutkimusten haittatapahtumiin, joiden katsottiin johtuneen Trileptalista. Lisäksi kliinisesti merkitykselliset haittavaikutusilmoitukset nimetyillä potilailla tehdyistä tutkimuksista ja kokemukset lääkkeen tultua markkinoille on otettu huomioon.

Haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on ryhmitelty frekvenssin mukaan, yleisimmät ensin. Kunkin

yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteensa mukaan alenevassa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainitaan myös yleisyysluokka, joka perustuu seuraaviin määritelmiin (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Veri ja imukudos Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	leukopenia. luuydinsuppressio, aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia. trombosytopenia.
Immuunijärjestelmä Harvinainen Hyvin harvinainen	anafylaktiset reaktiot. yliherkkyys [#]
Umpieritys Yleinen Melko harvinainen	painonnousu kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Harvinainen	hyponatremia [†] antidiureettisen hormonin (ADH) poikkeavan erityksen kaltainen oireyhtymä, johon kuuluu merkkejä ja oireita kuten letargiaa, pahoinvointia, heitehuimausta, seerumin (veren) osmolaliteetin laskua, oksentelua, päänsärkyä, sekavuutta tai muita neurologisia oireita ja merkkejä.
Psyykkiset häiriöt Yleinen	agitaatio (esim. hermostuneisuus), affektilabiilius, sekavuustilat, masennus, apatia.
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus. ataksia, vapina, nystagmus, keskittymiskyvyn häiriöt, amnesia, puheen häiriöt (mukaan lukien dysartria); yleisemmin Trileptal- annoksen noston yhteydessä.
Silmät Hyvin yleinen Yleinen	diplopia. näön hämärtyminen, näköhäiriöt.
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen	huimaus.
Sydän Hyvin harvinainen	eteis-kammiokatkos, arytmia.
Verisuonisto Melko harvinainen	korkea verenpaine.
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Yleinen Hyvin harvinainen	oksentelu, pahoinvointi. ripuli, vatsakipu, ummetus. pankreatiitti ja/tai lipaasin ja/tai amylaasin lisääntyminen
Maksa ja sappi Hyvin harvinainen	hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos Yleinen Melko harvinainen:	ihottuma, hiustenlähtö, akne. urtikaria.

Harvinainen Hyvin harvinainen:	lääkehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja yleisoireita (DRESS); akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioödeema, erythema multiforme (ks. 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos Harvinainen Hyvin harvinainen	Pitkään Trileptalia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Mekanismia, jolla Trileptal vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta. systeeminen lupus erythematosus (SLE)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen Yleinen	väsymys. voimattomuus.
Tutkimukset Melko harvinainen Harvinainen	maksan entsyymiarvojen nousu, veren alkalisin fosfataasin nousu. T4-arvon pieneneminen (kliininen merkitys epäselvä)
Vammat ja myrkytykset Melko harvinainen	kaatuminen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#Yliherkkyys (myös useissa eri elimissä ilmenevät yliherkkyysreaktiot), johon liittyy esimerkiksi ihottumaa tai kuumetta. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä myös muissa elimissä tai järjestelmissä, joita voivat olla esimerkiksi veri ja imukudos (esim. eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, lymfadenopatia, splenomegalia), maksa (esim. hepatiitti, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet), lihakset ja nivelet (esim. nivelturvotus, lihaskipu, nivelkipu), hermosto (esim. hepaattinen enkefalopatia), munuaiset (esim. munuaisten vajaatoiminta, interstiaalfriitti, proteinuria), keuhkot (esim. keuhkoödeema, astma, bronkusspasmit, interstitiellinen keuhkosairaus, hengenahdistus), angioödeema.

†Seerumin natriumpitoisuuksien pienenemistä alle tason 125 mmol/l on havaittu enimmillään 2,7 %:lla Trileptal-hoitoa saaneista potilaista, esiintymistiheys yleinen (ks. kohta 4.4). Hyponatremia ei yleensä aiheuta oireita eikä vaadi hoidon muuttamista.

Trileptal-valmisteen käytön aikana voi hyvin harvoin kehittyä hyponatremiaa, johon liittyy oireita ja löydöksiä kuten kouristuskohtaukset, enkefalopatia, tajunnantason aleneminen, sekavuus (ks. myös Hermosto, muut haittavaikutukset), näköhäiriöt (esim. näön sumentuminen), kilpirauhasen vajaatoiminta, oksentelu ja pahoinvointi. Seerumin natriumpitoisuuksien pienenemisiä kehittyi yleensä ensimmäisten kolmen Trileptal-hoitokuukauden aikana, vaikkakin joillakin potilailla seerumin natriumpitoisuus pieneni tasolle < 125 mmol/l ensimmäisen kerran yli 1 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili lapsilla oli samankaltainen kuin aikuisilla havaittu (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä yliannostustapauksia on ilmoitettu. Suurin annos oli noin 48 000 mg.

Oireet

Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt: hyponatremia
Silmät: diplopia, mioosi, näön hämärtyminen
Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: uupumus
Tutkimukset: hengitystiheyden väheneminen, pidentynyt QTc-aika
Hermosto: väsymys ja uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia ja nystagmus, vapina, koordinaatiohäiriöt (poikkeava koordinaatio), kouristelut, päänsärky, kooma, tajunnan menetys, dyskinesia
Psykkiset häiriöt: aggressio, agitaatio, sekavuustilat
Verisuonisto: hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistus.

Hoito

Spesifistä antidoottia ei ole. Oireenmukaista ja tukihoidoa on annettava tarpeen mukaan. Lääkkeen poistoa mahahuuhtelulla ja/tai inaktivointia lääkehiilellä on harkittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AF02

Farmakodynaamiset vaikutukset

Okskarbatsepiinin farmakologinen vaikutus perustuu lähinnä sen metaboliittiin (MHD, ks. kohta 5.2). Okskarbatsepiinin ja MHD:n vaikutusmekanismiin katsotaan perustuvan lähinnä jänniteherkkien natriumkanavien salpaukseen, jolloin hermosolukalvojen yliärsytys vähenee, hermosolujen toistuva impulssinjohtuminen estyy ja synaptisten impulssien johtuvuus vähenee. Lisäksi kaliumiin perustuvan johtumisen lisääntyminen ja suurijännitteisten aktivoituneiden kalsiumkanavien muuntelu voivat myötävaikuttaa antikonvulsiivisiin vaikutuksiin. Merkittäviä interaktioita aivojen välittäjäaineiden tai muuntelevien reseptorien kanssa ei havaittu.

Okskarbatsepiini ja sen aktiivinen metaboliitti MHD ovat potentteja ja tehokkaita antikonvulsiiveja eläimissä. Ne suojasivat jyrsijöitä yleistyneiltä toonis-kloonisilta ja vähäisemmässä määrin kloonisilta kohtauksilta ja poistivat tai vähensivät kroonisesti ilmenevien partiaalisten kohtausten tiheyttä reesusapinoilla, joilla oli alumiini-implantti. Toleranssin kehittymistä tooniskloonisissa kohtauksissa (antikonvulsiivisen vaikutuksen heikkenemistä) ei havaittu toonis-kloonisissa kohtauksissa hoidettaessa hiiriä päivittäin 5 päivän ajan ja rottia 4 viikon ajan okskarbatsepiinilla tai MHD:lla.

Intiassa on toteutettu 24 viikon pituinen, prospektiivinen, avoin, ei-vertaileva, havainnoiva, markkinoille tulon jälkeinen monikeskustutkimus. Tutkimuspopulaation 816 potilaasta 256 pediatria potilasta (1 kk – 19 v) sai okskarbatsepiinia monoterapiana yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten (joko sekundaaristen tai primaaristen) hoitoon. Kaikille > 6-vuotiaille potilaille okskarbatsepiinin aloitusannos oli 8–10 mg/kg/vrk kahdeksi osa-annokseksi jaettuna. 27 tutkittavalle, jotka olivat iältään 1 kk – 6 v, aloitusannosalue oli 4,62–27,27 mg/kg/vrk ja ylläpitoannosalue 4,29–30,00 mg/kg/vrk. Ensisijainen päätetapahtuma oli kohtausten väheneminen lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla. Ikäryhmässä 1 kk – 6 v (n = 27) kohtausten määrä muuttui 1:stä [vaihteluväli 1–12] 0:aan [0–2], 7–

12-vuotiaiden ikäryhmässä (n = 77) määrä muuttui 1:stä [1–22] 0:aan [0–1] ja 13–19-vuotiaiden ikäryhmässä (n = 152) määrä muuttui 1:stä [1–32] 0:aan [0–3]. Pediatriassa potilailla ei havaittu erityisiä turvallisuusriskejä. Kyseisen tutkimusnäytön perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä hyöty-riskisuhteesta alle 6-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2). Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella okskarbatsepiinin käyttöä ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tehoa ja turvallisuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävässä määrin (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Kaksi satunnaistettua arvioijasokkoutettua (rater-blinded) annoskontrolloitua tehotutkimusta (tutkimus 2339 ja tutkimus 2340) tehtiin 1 kk < 17 vuoden ikäisille pediatrialle potilaille (n=31 potilasta 6 < 17 vuotta; n=189 potilasta < 6 vuotta). Lisäksi tehtiin joukko avoimia tutkimuksia, joihin otettiin lapsia. Yleisesti ottaen okskarbatsepiinin turvallisuusprofiili nuoremmilla lapsilla (< 6-vuotiailla) oli samankaltainen kuin vanhemmilla lapsilla (≥ 6-vuotiailla). Joissakin nuoremmilla lapsilla (< 4-vuotiailla) ja vanhemmilla lapsilla (≥ 4-vuotiailla) tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuitenkin vähintään viisinkertainen ero kouristuksia saaneiden potilaiden osuudessa (7,9 % vs. 1,0 %) ja status epilepticuksen saaneiden potilaiden osuudessa (5 % vs. 1 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Trileptal oraalisuspension suun kautta annon jälkeen, okskarbatsepiini imeytyy täydellisesti ja metaboloituu laajalti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi (MHD).

Kun terveet vapaaehtoiset miehet saivat kerta-annoksena 600 mg Trileptalia tyhjiin mahaan, keskimääräinen MHD:n C_{max} -arvo oli 24,9 mikromol/l ja tätä vastaava t_{max} -arvon mediaani oli 6 tuntia.

Massabalanssitutkimuksessa ihmisellä vain 2 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta oli peräisin muuttumattomasta okskarbatsepiinista, noin 70 % oli peräisin MHD:sta ja loput vähäisistä myöhemmistä metaboliiteista, jotka eliminoituivat nopeasti.

Koska ravinnolla ei ole vaikutusta okskarbatsepiinin imeytymisnopeuteen eikä -asteeseen, Trileptal voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Jakautuminen

MHD:n näennäinen jakautumistilavuus on 49 litraa.

Noin 40 % MHD:sta sitoutuu seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Sitoutuminen ei riippunut pitoisuudesta seerumissa terapeutisella alueella. Okskarbatsepiini ja MHD eivät sitoudu alfa-1-happamaan glykoproteiiniin.

Okskarbatsepiini ja MHD läpäisevät istukan. Vastasyntyneen ja äidin plasmassa MHD pitoisuudet olivat samat yhdessä tapauksessa.

Biotransformaatio

Okskarbatsepiini pelkistyy maksassa sytosolientsyymien vaikutuksesta nopeasti MHD:ksi, joka pääasiallisesti vastaa Trileptalin farmakologisesta vaikutuksesta. MHD metaboloituu edelleen konjugoitumalla glukuronihapon kanssa. Pieni osa (4 % annoksesta) hapettuu farmakologisesti inaktiiviseksi metaboliitiksi (10,11-dihydroksijohdos, DHD).

Eliminaatio

Okskarbatsepiini poistuu elimistöstä lähinnä metaboliitteina, jotka erittyvät pääosin munuaisteitse. Yli 95 % annoksesta ilmenee virtsassa, alle 1 % muuttumattomana okskarbatsepiinina. Ulosteen mukana erittyy alle 4 % annoksesta. Noin 80 % annoksesta erittyy virtsaan joko MHD:n glukuronideina (49 %)

tai muuttumattomana MHD:na (27 %), kun taas inaktiivisen DHD:n osuus on noin 3 % ja okskarbatsepiinin konjugaattien osuus 13 % annoksesta.

Okskarbatsepiini eliminoituu nopeasti plasmasta ja sen näennäinen puoliintumisaika on 1,3–2,3 tuntia. MHD:n näennäinen puoliintumisaika plasmassa sitä vastoin on keskimäärin $9,3 \pm 1,8$ tuntia.

Annosvastaavuus

Vakaan tilan MHD-pitoisuus plasmassa saadaan 2–3 päivässä, kun Trileptalia annetaan potilaille kahdesti vuorokaudessa. Vakaassa tilassa MHD:n farmakokinetiikka on lineaarista ja suhteessa annokseen annoksilla 300–2 400 mg/vrk.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Okskarbatsepiinin ja MHD:n farmakokinetiikkaa ja metaboliaa arvioitiin 900 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla maksan toiminta oli heikentynyt. Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut okskarbatsepiinin eikä MHD:n farmakokinetiikkaan. Trileptalia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

MHD:n kreatiniinipuhdistuman ja munuaispuhdistuman välillä on lineaarinen korrelaatio. Kun Trileptalia annetaan 300 mg:n kerta-annoksena munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), MHD:n eliminaation puoliintumisaika pitenee noin 60–90 % (10 tunnista 16–19 tuntiin) ja AUC kaksinkertaistuu verrattuna aikuisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Trileptalin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla, jotka saivat Trileptalia 10–60 mg/kg/vrk. Painon suhteen normalisoitu MHD puhdistuma pieneni, kun ikä ja paino lähestyivät aikuisten arvoja. 4–12-vuotiailla lapsilla painon suhteen normalisoidun puhdistuman keskiarvo oli noin 40 % korkeampi kuin aikuisilla. Siten näiden lasten altistuminen MHD:lle arvioidaan olevan kaksi kolmasosaa aikuisten altistumisesta, hoidettaessa molempia samanlaisella painon suhteen normalisoidulla annoksella. Painon noustessa 13-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, painon mukaan normalisoitu MHD puhdistuma saavuttaa aikuisten puhdistuma-arvot.

Raskaus

Rajallisesta määrästä naisia saatu tieto antaa viitteitä siitä, että MHD-pitoisuus plasmassa saattaa laskea vähitellen koko raskauden ajan (ks. kohta 4.6).

Iäkkäät

Annettaessa Trileptalia kerta-annoksena (300 mg) tai toistuvasti (600 mg/vrk) vapaaehtoisille vanhuksille (60–82 vuotta), MHD:n maksimipitoisuudet plasmassa ja AUC-arvot olivat 30–60 % suurempia kuin nuorilla vapaaehtoisilla (18–32-vuotiaat). Nuorten ja iäkkäiden vapaaehtoisten henkilöiden kreatiniinipuhdistumien vertailu osoittaa, että ero johtui iänmukaisesta kreatiniinipuhdistuman pienenemisestä. Erityiset annossuosituksot eivät ole tarpeen, koska terapeuttiset annokset sovitetaan yksilöllisesti.

Sukupuoli

Sukupuoleen liittyviä farmakokineettisiä eroja ei ole havaittu lapsilla, aikuisilla eikä vanhuksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset okskarbatsepiinilla ja sen farmakologisesti aktiivisella metaboliitilla (MHD) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Munuaistoksisuuden merkkejä havaittiin toistoannostutkimuksissa rotilla, mutta ei koiralla eikä hiirellä tehdyissä tutkimuksissa.

Immunotoksisuus

Immunostimulaatiotesteissä hiirelle todettiin, että MHD (ja vähäisemmässä määrin okskarbatsepiini) voi aiheuttaa viivästynyttä yliherkkyyttä.

Mutageenisuus

Yhdessä *in vitro* Ames-testissä ilman metabolista aktivaatiota okskarbatsepiini lisäsi mutaatioiden frekvenssiä yhdessä viidestä tutkitusta bakteerikannasta. CHO-*in vitro* -määrityksessä ilman metabolista aktivaatiota okskarbatsepiini ja MHD lisäsivät kromosomaalisten aberraatioiden frekvenssiä ja/tai polyploidiaa. MHD:n osalta Ames-testin tulos oli negatiivinen, eikä okskarbatsepiinilla ja MHD:lla nähty mutageenista tai klastogeenista aktiivisuutta kiinanhamsterin V79-soluissa *in vitro*. Okskarbatsepiinilla ja MHD:lla ei esiintynyt klastogeenisia tai aneugeenisia vaikutuksia (mikrotuman muodostuminen) rotilla suoritettussa luuydinkokeessa *in vivo*.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla suun kautta aina 150 mg/kg/vrk asti otetut okskarbatsepiiniannokset, joihin ei liity turvallisuusmarginaalia, eivät vaikuttaneet kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen. Naaraspuolisilla eläimillä havaittiin häiriötä kiimakierrossa ja keltarauhasen vähenemistä, kiinnittyneitä ja eläviä alkioita MHD-annoksella, joka on verrattavissa ihmisellä vastaavaan annokseen (ks. kohta 4.6).

Standardit lisääntymistoksisuus kokeet jyrksijöillä ja kaneilla osoittivat alkio- ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä ja/tai jonkinasteista sikiön ja/tai vastasyntyneen kasvun hidastumista emolle toksisilla annoksilla. Rotan sikiöpämuodostumat lisääntyivät yhdessä kahdeksasta alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksista, joissa käytettiin okskarbatsepiinia tai MHD:ta annoksilla, jotka olivat myös emolle toksisia (ks. kohta 4.6).

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksissa maksan (rotta ja hiiri), kivesten ja naaraiden genitaalialueen jyväsoluissa (rotta) kasvaimia kehittyi okskarbatsepiinia saaneilla eläimillä. Maksakasvainten esiintyminen johtui todennäköisesti maksan mikrosomientsyymien induktiosta, mikä vaikutus, vaikka sitä ei voida sulkea pois, on heikko tai puuttuu Trileptalilla hoidetuilta potilailta. Kiveskasvaimet ovat saattaneet johtua luteinisoivan hormonin suurentuneiden pitoisuuksien vaikutuksesta. Koska luteinisoivan hormonin pitoisuudet eivät suurene ihmisellä, näillä kasvaimilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Rotilla MHD:lla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin annosriippuva jyväsolukasvainten esiintyvyyden lisääntyminen naaraiden sukuelimissä (kohdunkaula ja emätin). Vaikutukset ilmenivät annostasolla, joka on verrattavissa ennakoituun kliiniseen altistukseen. Näiden kasvaimien syntyyn vaikuttavat mekanismit eivät ole täysin selvillä, mutta ne saattavat liittyä rotille spesifiseen estradiolipitoisuuden nousuun. Näiden kasvainten kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216);
sakkariinatrium;
sorbiinihappo (E200);
makrogolistearaatti 400;
metyyli parahydroksibentsoaatti (E218);
keltainen luumu-sitruunamakuaine (sisältää etanolia);
askorbiinihappo (E300);
liukeneva selluloosa (sisältää mikrokristalliselluloosaa ja karmelloosinatriumia);
propyleeniglykoli (E1520);
nestemäinen sorbitoli (E420) 70 % (kiteytymätön);

puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avatun pakkauksen käyttöaika on 7 viikkoa.

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea tyyppin III lasipullo sisältäen 250 ml oraalisuspensiota. Pullossa on turvakorkki ja se toimitetaan pahvikotelossa, jossa on mukana 10 ml:n polypropyleeniruisku ja pulloon liitettävä adapteri (muovitulppa).

Pakkauskoko: 1 pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16570

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.10.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trileptal 60 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 60 mg oxkarbazepin.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje ml innehåller också 175 mg sorbitol (E420), 25 mg propylenglykol (E1520), 0,30 mg propylparahydroxibensoat (E216), 1,20 mg metylparahydroxibensoat (E218) och 0,8 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Beige-vit till lätt rödbrunfärgad oral suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trileptal är indicerat för behandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Trileptal är indicerat att användas i monoterapi eller som tilläggsbehandling hos vuxna och barn från 6 års ålder och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

I såväl monoterapi som tilläggsbehandling inleds Trileptal-behandlingen med en kliniskt effektiv dos uppdelad på två doseringstillfällen. Dosen kan ökas beroende på det kliniska svaret. När andra antiepileptika ersätts med Trileptal, bör dosen av det andra preparatet/de andra preparaten minskas gradvis i samband med att Trileptal-behandlingen inleds. Vid tilläggsbehandling, då patientens totala tillförsel av antiepileptika är ökad, kan dosen av andra antiepileptika behöva minskas och/eller Trileptal-dosen ökas i långsammare takt (se avsnitt 4.5).

Förskrivna dos av Trileptal oral suspension ska anges i milliliter (se nedan tabell som konverterar dosen milligram till milliliter). Den förskrivna dosen i milliliter avrundas till närmaste 0,5 ml.

Doserna i tabellen nedan är endast tillämpliga för patienter från 6 års ålder och uppåt. Doserna ska administreras två gånger per dag.

Dos i milligram (att ges två gånger dagligen)	Dos i milliliter (att ges två gånger dagligen)
45 - 75 mg	1,0 ml
76 - 105 mg	1,5 ml
106 - 135 mg	2,0 ml

Dos i milligram (att ges två gånger dagligen)	Dos i milliliter (att ges två gånger dagligen)
136 - 165 mg	2,5 ml
166 - 195 mg	3,0 ml
196 - 225 mg	3,5 ml
226 - 255 mg	4,0 ml
256 - 285 mg	4,5 ml
286 - 315 mg	5,0 ml
316 - 345 mg	5,5 ml
346 - 375 mg	6,0 ml
376 - 405 mg	6,5 ml
406 - 435 mg	7,0 ml
436 - 465 mg	7,5 ml
466 - 495 mg	8,0 ml
496 - 525 mg	8,5 ml
526 - 555 mg	9,0 ml
556 - 585 mg	9,5 ml
586 - 615 mg	10,0 ml
616 - 645 mg	10,5 ml
646 - 675 mg	11,0 ml
676 - 705 mg	11,5 ml
706 - 735 mg	12,0 ml
736 - 765 mg	12,5 ml
766 - 795 mg	13,0 ml
796 - 825 mg	13,5 ml
826 - 855 mg	14,0 ml
856 - 885 mg	14,5 ml
886 - 915 mg	15,0 ml
916 - 945 mg	15,5 ml
946 - 975 mg	16,0 ml
976 - 1 005 mg	16,5 ml
1 006 - 1 035 mg	17,0 ml
1 036 - 1 065 mg	17,5 ml
1 066 - 1 095 mg	18,0 ml
1 096 - 1 125 mg	18,5 ml
1 126 - 1 155 mg	19,0 ml
1 156 - 1 185 mg	19,5 ml
1 186 - 1 215 mg	20,0 ml

Koncentrationsbestämning

Den terapeutiska effekten av oxkarbazepin utövas främst genom den aktiva metaboliten 10-monohydroxiderivat (MHD) av oxkarbazepin (se avsnitt 5).

Plasmakoncentrationsbestämning av oxkarbazepin eller MHD är inte rutinmässigt motiverat. Det kan dock vara användbart i situationer där man förväntar sig förändring i MHD-clearance (se avsnitt 4.4).

Vid sådana situationer kan Trileptal-dosen justeras (baserat på plasmakoncentrationer uppmätta 2-4 timmar efter dosering) för att bibehålla maximala MHD-plasmakoncentrationer < 35 mg/l.

Vuxna

Monoterapi

Rekommenderad startdos

Trileptal bör ges i en begynnisdos på 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag), uppdelad på två doseringstillfällen.

Underhållsbehandling

Om det är kliniskt motiverat kan dosen ökas med högst 600 mg/dag med ungefär en veckas mellanrum från startdosen för att uppnå det önskade kliniska svaret. Terapeutisk effekt ses vid doser mellan 600 mg/dag och 2 400 mg/dag.

I kontrollerade monoterapistudier på patienter som ej stod på antiepileptisk behandling har 1 200 mg/dag visats vara en effektiv dos. Hos refraktära patienter som ställts om från andra antiepileptika till Trileptal i monoterapi har en dos på 2 400 mg/dag visats vara effektiv.

Maximal rekommenderad dos

Under kontrollerade förhållanden på sjukhus har dosökningar på upp till 2 400 mg/dag genomförts under en period på 48 timmar.

Tilläggsbehandling

Rekommenderad startdos

Trileptal bör ges i en begynnisdos på 600 mg/dag (8-10 mg/kg/dag), uppdelad på två doseringstillfällen.

Underhållsbehandling

Om det är kliniskt motiverat kan dosen ökas med högst 600 mg/dag med ungefär en veckas mellanrum från startdosen för att uppnå det önskade kliniska svaret. Terapeutisk effekt uppnås vid doser mellan 600 mg/dag och 2 400 mg/dag.

Maximal rekommenderad dos

I en kontrollerad studie med kombinationsbehandling visades effekt vid doser mellan 600 och 2 400 mg/dag. Flertalet patienter tolererade dock inte den högsta dosen (2 400 mg/dag) utan dosreduktion av övriga antiepileptiska läkemedel, framför allt på grund av CNS-relaterade biverkningar.

Högre doser än 2 400 mg/dag har inte studerats systematiskt i kliniska prövningar.

Äldre (från 65 år)

Inga särskilda doseringsrekommendationer krävs för äldre patienter eftersom terapeutiska doser justeras individuellt. Dosjustering rekommenderas hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se information nedan om dosering vid nedsatt njurfunktion). Natriumnivåer måste kontrolleras noggrant hos patienter med risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Trileptal har inte undersökts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, därför bör försiktighet iaktas när administrering sker vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) bör Trileptalbehandling sättas in med hälften av normal startdos (300 mg/dag) och ökas i intervall om minst en vecka för att uppnå önskad klinisk effekt (se avsnitt 5.2).

Dosökning hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva noggrannare observation.

Pediatrisk population

Rekommenderad startdos

I såväl monoterapi som tilläggsbehandling bör behandling med Trileptal inledas med en dos på 8-10 mg/kg/dag, uppdelad på två doseringstillfällen.

Underhållsdos

I kombinationsbehandlingsstudier har underhållsdoser uppnådda inom två veckor på 30-46 mg/kg/dag visats vara effektiva och vältolererade hos barn. Terapeutisk effekt uppnåddes vid genomsnittliga underhållsdoser kring 30 mg/kg/dag.

Maximal rekommenderad dos

Om det är kliniskt motiverat kan dosen ökas med högst 10 mg/kg/dag, med ungefär en veckas mellanrum från startdosen, till en maximal dos på 46 mg/kg/dag för att uppnå det önskade kliniska svaret (se avsnitt 5.2).

Trileptal rekommenderas till barn från 6 års ålder och uppåt. Säkerhet och effekt har utvärderats i kontrollerade kliniska studier hos ca 230 barn under 6 år (ned till 1 månad). Trileptal rekommenderas inte för barn yngre än 6 år då säkerhet och effekt inte har visats tillfredsställande.

Ovan angivna dosrekommendationer (vuxna, äldre, barn) baseras på de doser som studerats i kliniska prövningar hos alla åldersgrupper. Emellertid kan en lägre initialdos övervägas om det är lämpligt.

Administreringsätt

Innan användning ska flaskan med Trileptal oral suspension skakas kraftigt i minst 10 sekunder och dosen därefter omedelbart mäts upp. Den förskrivna dosen av oral suspension ska dras upp ur flaskan med hjälp av den spruta som finns i förpackningen. Trileptal oral suspension kan sväljas direkt från sprutan eller kan blandas i ett litet glas med vatten innan administreringen. Efter varje användningstillfälle ska flaskan stängas och utsidan av sprutan torkas av med en torr och ren pappersnäsduk.

Trileptal kan tas såväl med som utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot eslikarbazepin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Typ I (omedelbara) överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, pruritus, urtikaria, angioödem samt anafylaxi har rapporterats efter läkemedlets godkännande. Fall av anafylaxi och angioödem i larynx, glottis, läppar och ögonlock har rapporterats hos patienter när de tagit den första eller nästkommande doser av Trileptal. Om en patient utvecklar dessa reaktioner efter behandling med Trileptal bör läkemedlet sättas ut och en alternativ behandling sättas in.

Patienter som uppvisat överkänslighetsreaktioner mot karbamazepin måste informeras om att ungefär 25-30 % av dessa patienter kan råka ut för överkänslighetsreaktioner (t ex allvarliga hudreaktioner) även vid användning av Trileptal (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner av multi-organ karaktär, kan även inträffa hos patienter utan tidigare överkänslighet mot karbamazepin. Dessa reaktioner kan påverka hud, lever, blod och lymfsystemet eller andra organ, antingen enskilt eller tillsammans som del av en systemisk reaktion (se avsnitt 4.8). Generellt gäller att Trileptal omgående ska utsättas om symtom som tyder på överkänslighetsreaktion uppträder.

Hudeffekter

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och erythema multiforme, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av Trileptal. Patienter med allvarliga hudreaktioner kan kräva sjukhusvård, eftersom dessa tillstånd kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga. Fall associerade med Trileptal har inträffat både hos barn och vuxna. Mediantiden till debut var 19 dagar. Ett flertal isolerade fall med recidiv av den allvarliga hudreaktionen vid återinsättande av Trileptal har rapporterats. Patienter som utvecklar hudreaktioner av Trileptal ska utvärderas omgående och Trileptal ska omedelbart sättas ut, såvida det inte är klarlagt att hudutslaget inte är läkemedelsrelaterat. Om behandlingen sätts ut, ska man överväga att ersätta Trileptal med andra antiepileptika för att undvika anfall vid utsättning. Trileptal ska inte återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av en överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.3).

Allel HLA-B*1502 – i hankinesisk, thailändsk och andra asiatiska populationer

HLA-B*1502 hos individer av hankinesiskt eller thailändskt ursprung har visats ha ett starkt samband med risken för att utveckla den svåra hudreaktionen Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen för oxkarbazepin liknar den för karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B*1502-positiva också kan riskera att få SJS/TEN vid behandling med oxkarbazepin. Det finns vissa uppgifter som tyder på att det finns ett sådant samband med oxkarbazepin. Prevalensen för bärare av HLA-B*1502 är ungefär 10 % i den hankinesiska och thailändska populationen. Om möjligt bör dessa individer screenas för denna allel innan man börjar behandlingen med karbamazepin eller kemiskt närbesläktad aktiv substans. Om patienter med asiatiskt ursprung visar positivt testresultat för HLA-B*1502-allelen, kan användning av oxkarbazepin övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filippinerna och Malaysia) kan genetisk testning på riskgrupper för förekomst av HLA-B*1502 övervägas.

Prevalensen av allelen HLA-B*1502 är försumbar i t ex populationer av europeisk härkomst, afrikaner, latinamerikaner, japaner och koreaner (mindre än 1 %).

Allelfrekvenserna syftar på den procentuella andelen av kromosomer hos populationen som bär på en given allel. Eftersom en person bär på två kopior av varje kromosom, men endast en kopia av HLA-B*1502-allelen kan räcka för att öka risken av SJS, är den procentuella andelen patienter som kan vara i riskzonen nästan två gånger så stor som allelfrekvensen.

Allel HLA-A*3101 – Europeisk härkomst och japansk population

Det finns vissa uppgifter som tyder på att HLA-A*3101 är associerad med en ökad risk för karbamazepin-inducerade hudbiverkningar hos individer med europeisk härkomst och japaner. Dessa biverkningar inkluderar SJS, TEN, läkemedelsutslag med eosinofili (DRESS), samt de mindre allvarliga biverkningarna akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulösa utslag.

Frekvensen av allelen HLA-A*3101 varierar brett mellan etniska populationer. Allel HLA-A*3101 har en prevalens på 2 till 5 % i europeiska populationer och omkring 10 % i den japanska populationen.

Förekomsten av allel HLA-A*3101 kan öka risken för karbamazepin-inducerade hudreaktioner (vanligtvis mindre allvarliga) från 5,0 % i den genomsnittliga populationen till 26,0 % bland individer med europeisk härkomst. Dess frånvaro kan däremot minska risken från 5,0 % till 3,8 %.

Allel HLA-A*3101 – Annan härkomst

Frekvensen av denna allel uppskattas vara mindre än 5 % hos majoriteten av australiensiska, asiatiska, afrikanska och nordamerikanska populationer med några undantag mellan 5-12 %. Frekvenser över 15 % har uppskattats hos vissa etniska grupper i Sydamerika (Argentina och Brasilien), Nordamerika (USA: Navajo och Sioux, och Mexiko: Sonora Seri) och södra Indien (Tamil Nadu) och mellan 10-15 % i andra inhemska etniska grupper i samma regioner.

Allelfrekvenserna syftar på den procentuella andelen av kromosomer hos populationen som bär på en given allel. Eftersom en person bär på två kopior av varje kromosom, men endast en kopia av HLA-A*3101-allelen kan räcka för att öka risken av SJS, är den procentuella andelen patienter som kan vara i riskzonen nästan två gånger så stor som allelfrekvensen.

Det finns otillräckliga data som stöder en rekommendation för screening av HLA-A*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktad substans påbörjas.

Om patienter av europeiskt eller japanskt ursprung visar sig bära på allel HLA-A*3101 kan användning av karbamazepin eller kemiskt närbesläktad substans övervägas om nyttan bedöms överväga riskerna.

Begränsningar med genetisk screening

Resultat från genetisk screening får aldrig ersätta ordinarie klinisk vaksamhet och patientomhändertagande. Många asiatiska patienter som är positiva för HLA-B*1502 och behandlas med Trileptal kommer inte att utveckla SJS/TEN och patienter som är negativa för HLA-B*1502 oavsett etnicitet kan ändå utveckla SJS/TEN. Samma sak gäller för HLA-A*3101 avseende risk för SJS, TEN, DRESS, AGEP eller makulopapulöst utslag. Utvecklingen av dessa allvarliga kutana biverkningar och relaterad sjuklighet pga andra möjliga faktorer såsom dos av antiepileptika, följsamhet, annan samtidig medicinering, komorbiditeter och graden av dermatologisk monitorering har inte studerats.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Om test för förekomst av allel HLA-B*1502 utförs, rekommenderas högupplöst "HLA-B*1502-genotypning". Testet är positivt om antingen en eller två HLA-B*1502-alleler detekteras och negativt om inga HLA-B*1502-alleler detekteras. Om test av förekomst av allel HLA-A*3101 utförs, rekommenderas högupplöst "HLA-A*3101-genotypning". Testet är positivt om antingen en eller två HLA-A*3101-alleler detekteras och negativt om inga HLA-A*3101-alleler detekteras.

Risk för förvärrande av anfall

Risk för förvärrande av anfall har rapporterats med Trileptal. Risken för förvärrande av anfall ses främst hos barn men kan också förekomma hos vuxna. Vid förvärrande av anfall ska behandling med Trileptal avbrytas.

Hyponatremi

Natriumnivåer i serum understigande 125 mmol/l, vilket i allmänhet är asymtomatiskt och inte kräver justering av behandlingen, har observerats hos upp till 2,7 % av Trileptal-behandlade patienter. Erfarenheter från kliniska prövningar visar att natriumnivåerna i serum återgick till det normala när Trileptal-dosen minskades, preparatet sattes ut eller när patienten fick konservativ behandling (t ex begränsning av vätskeintag). Hos patienter med tidigare njuråkommor associerade med låga natriumnivåer (t ex SIADH-liknande tillstånd) eller hos patienter som samtidigt behandlas med natriumsänkande läkemedel (t ex diuretika, desmopressin) liksom NSAID-preparat (t ex indometacin) bör serum-natrium nivåerna mätas innan behandlingen påbörjas. Därefter bör natriumnivån i serum mätas efter ungefär två veckor och en gång i månaden under de tre första månaderna av behandlingen eller vid kliniskt behov. Dessa riskfaktorer kan gälla framför allt äldre patienter. Hos patienter som redan står på Trileptal vid insättande av natriumsänkande läkemedel ska samma regler för mätning av natriumnivåer gälla. Generellt gäller att om symtom på hyponatremi uppstår under behandling med Trileptal (se avsnitt 4.8) bör mätning av serum-natrium övervägas. Hos övriga patienter kan mätning av natriumnivåer i serum ingå som en del av de rutinmässiga laboratorieproverna.

Alla patienter med hjärtinsufficiens och sekundär hjärtsvikt ska regelbundet genomgå viktkontroll för att fastställa om vätskeretention inträffat. Vid fall av vätskeretention eller försämring av hjärtfunktionen bör natriumnivån i serum mätas. Om hyponatremi observeras är det viktigt att begränsa vätskeintaget.

Eftersom oxkarbazepin i mycket sällsynta fall kan leda till försämring av hjärtats retledningsförmåga, ska patienter med tidigare konduktionsstörningar (t ex AV-block, arytm) följas noggrant.

Hypotyroidism

Hypotyroidism är en biverkning (med ”mindre vanliga” frekvens, se avsnitt 4.8) av oxkarbazepin. Med tanke på hur viktiga tyreoidhormonerna är för barns utveckling efter födsel, rekommenderas monitorering av tyreoidfunktionen i den pediatrika åldersgruppen under behandling med Trileptal.

Leverfunktion

Mycket få fall av hepatit har rapporterats, vilka i de flesta fall läkte ut. När leverpåverkan misstänks bör leverfunktionsprov utföras och utsättande av Trileptal övervägas. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ska försiktighet iakttas under behandling med Trileptal, särskilt avseende startdosen och upptitrering av dosen. Plasmakoncentrationsbestämning av MHD kan övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hematologiska effekter

Sällsynta rapporter om agranulocytos, aplastisk anemi och pancytopeni har setts hos patienter som behandlats med Trileptal efter godkännandet (se avsnitt 4.8). Utsättande av läkemedlet bör övervägas om tecken på signifikant benmärgsdepression utvecklas.

Självmondsbeteende

Suicidtankar och självmondsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmondsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för oxkarbazepin. Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmondsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmondsbeteende uppstår.

Hormonella antikonceptionsmedel

Kvinnliga patienter i fertil ålder måste göras uppmärksamma på att samtidig användning av Trileptal och hormonella antikonceptionsmedel kan göra antikonceptionsmedel av denna typ ineffektiva (se avsnitt 4.5). Kompletterande icke-hormonellt skydd mot graviditet rekommenderas vid behandling med Trileptal.

Alkohol

Försiktighet måste iakttas vid alkoholförtäring i kombination med Trileptalbehandling, på grund av möjlig additiv sederande effekt.

Utsättande

I likhet med alla andra antiepileptika, ska Trileptal sättas ut stegvis för att minimera risken för ökad anfallsfrekvens.

Plasmakoncentrationsbestämning

Även om sambandet mellan dosering och plasmakoncentration av oxkarbazepin, samt mellan plasmakoncentration och klinisk effekt eller tolererbarhet, är ganska svagt, kan plasmakoncentrationsbestämning vara användbar i följande situationer för att kunna utesluta bristande följsamhet eller i situationer när variationer i MHD clearance kan förväntas, inklusive:

- förändring av njurfunktion (se nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.2).
- graviditet (se avsnitt 4.6 och 5).
- samtidig användning av leverenzyminducerande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Annat

Trileptal oral suspension innehåller små mängder etanol (alkohol), 0,8 mg per 1 ml. Den innehåller också parabener vilka kan framkalla allergiska reaktioner (möjligen försenade sådana) samt sorbitol

och bör därför inte administreras till patienter med ärftlighet för fruktosintolerans. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enzyminduktion

In vitro och *in vivo* är oxkarbazepin och dess farmakologiskt aktiva metabolit (monohydroxiderivat, MHD) svaga inducerare av cytokrom P450-enzymerna CYP3A4 och CYP3A5, vilka ansvarar för metaboliseringen av ett stort antal läkemedel, t ex immunosuppressiva medel (t ex ciklosporin, takrolimus), perorala antikonceptionsmedel (se nedan) och vissa andra antiepileptika (t ex karbamazepin). Detta resulterar i lägre plasmakoncentration av dessa läkemedel (se nedan tabellöversikt av resultaten med andra antiepileptiska läkemedel).

Oxkarbazepin och MHD är svaga inducerare av UDP-glukuronyltransferaser *in vitro* (effekterna på specifika enzymer i denna familj är inte kända). Oxkarbazepin och MHD kan därför ha en svag inducerande effekt *in vivo* på metaboliseringen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferas. När man startar behandling med Trileptal eller ändrar dosen, kan det ta 2 till 3 veckor att nå den nya graden av induktion.

Om behandlingen med Trileptal sätts ut, kan en dosreduktion av samtidigt läkemedel vara nödvändig och ska avgöras utifrån klinisk monitorering och/eller plasmanivåmonitorering. Induktionen avtar sannolikt gradvis under 2 till 3 veckor efter utsättning.

Hormonella antikonceptionsmedel: Trileptal har visats påverka de båda komponenterna etinylöstradiol (EÖ) och levonorgestrel (LNG) i perorala antikonceptionsmedel. De genomsnittliga AUC-värdena för EÖ och LNG minskade med 48-52 % respektive 32-52 %. Således kan samtidig användning av Trileptal och hormonella antikonceptionsmedel göra dessa antikonceptionsmedel ineffektiva (se avsnitt 4.4). Andra pålitliga antikonceptionsmetoder bör användas.

Enzymhämmning

Oxkarbazepin och MHD hämmar CYP2C19. Interaktioner kan därför uppkomma vid samtidig behandling med höga doser Trileptal och andra läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C19 (t ex fenytoin). Plasmanivåer av fenytoin ökade med upp till 40 % när Trileptal gavs i doser över 1 200 mg/dygn (se nedan tabellöversikt av resultaten med andra antikonvulsiva). I sådana fall kan en dosreducering av samtidigt administrerat fenytoin behövas (se avsnitt 4.2).

Antiepileptika och enzyminducerande läkemedel

Potentiella interaktioner mellan Trileptal och andra antiepileptika har bedömts i kliniska studier. Effekten av dessa interaktioner på genomsnittlig AUC och C_{min} sammanfattas i nedanstående tabell.

Översikt över interaktioner mellan Trileptal och andra antiepileptika

Samtidigt administrerat antiepileptikum	Trileptals påverkan på det andra antiepileptiska läkemedlet	Det andra antiepileptiska läkemedlets påverkan på MHD
	Koncentration	Koncentration
Karbamazepin	0-22 % minskning (30 % ökning av karbamazepin-epoxid)	40 % minskning
Klobazam	Ej undersökt	Ingen påverkan
Felbamat	Ej undersökt	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	Ingen påverkan

Fenobarbital	14-15 % ökning	30-31 % minskning
Fenytoin	0-40 % ökning	29-35 % minskning
Valproinsyra	Ingen påverkan	0-18 % minskning

Starka inducerare av cytokrom P450-enzymerna och/eller UGT (dvs rifampicin, karbamazepin, fenytoin och fenobarbital) har visats minska plasma/serumnivåerna av MHD (29-49 %) hos vuxna. Hos barn i åldern 4 till 12 år, ökade MHDs clearance med ungefär 35 % när en av de tre enzyminducerande antiepileptika gavs samtidigt jämfört med monoterapi.

Samtidig behandling med Trileptal och lamotrigin har associerats med en ökad risk för biverkningar (illamående, somnolens, yrsel och huvudvärk). När en eller flera antiepileptika administreras samtidigt med Trileptal, bör en noggrann dosjustering och/eller plasmanivåmonitorering övervägas från fall till fall, speciellt hos pediatrika patienter som samtidigt behandlas med lamotrigin.

Ingen autoinduktion har observerats med Trileptal.

Andra läkemedelsinteraktioner

Cimetidin, erytromycin, viloxazin, warfarin och dextropropoxifen hade ingen effekt på MHDs farmakokinetik

Interaktioner mellan oxkarbazepin och MAO-hämmare är teoretiskt möjligt baserat på strukturella likheter mellan oxkarbazepin och tricykliska antidepressiva.

Patienter som behandlas med tricykliska antidepressiva var inkluderade i kliniska prövningar utan att någon kliniskt relevant interaktion observerades.

Litium i kombination med oxkarbazepin kan ge ökad risk för neurotoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel

Trileptal kan resultera i att den terapeutiska effekten sviktar för orala preventivmedel innehållande etinylestradiol (EE) och levonorgestrel (LNG) (se avsnitt 4.4 och 4.5). Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda högeffektiva preventivmetoder (helst icke-hormonella; t ex intrauterint inlägg) under behandling med Trileptal.

Graviditet

Allmän risk relaterad till epilepsi och antiepileptika:

Hos den behandlade populationen, har en ökning av missbildningar noterats vid polyterapi, särskilt vid polyterapi inkluderande valproat.

Effektiv antiepileptisk behandling ska ej avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret.

Risker relaterade till oxkarbazepin:

Det finns en måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter). Data för oxkarbazepin associerat med medfödda missbildningar är dock begränsade. Den totala andelen missbildningar är inte högre med Trileptal jämfört med andelen som observeras hos normalpopulationen (2-3 %). En måttlig teratogen risk kan dock inte helt uteslutas på grund av denna måttliga mängd av data. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för oxkarbazepin under graviditet är motstridiga och en risk kan inte uteslutas.

Med beaktande av ovanstående data:

- Om kvinnor som behandlas med Trileptal blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas igen. Minsta effektiva dos ska ges och monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt, åtminstone under de tre första månaderna av graviditeten.
- Under graviditet ska inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret.

Övervakning och prevention

Vissa antiepileptika kan bidra till folsyrabrist, vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till fostermissbildning. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditeten. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, bör fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott. Data från ett begränsat antal kvinnor tyder på att plasmanivåer av oxkarbazepins aktiva metabolit, 10-monohydroxiderivat (MHD) gradvis kan minska under graviditeten. Det rekommenderas därför att det kliniska svaret övervakas noga hos kvinnor som behandlas med Trileptal under graviditet för att säkerställa att tillfredställande anfallskontroll upprätthålls. Bestämning av förändringar i MHD-plasmakoncentrationer bör övervägas. Om dosökning har skett under graviditet kan bestämning av plasmanivåer av MHD också övervägas post partum.

Hos det nyfödda barnet

Blödningar hos det nyfödda barnet har rapporterats med leverinducerande antiepileptika. Som en försiktighetsåtgärd bör K₁-vitamin administreras i förebyggande syfte under de sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

Amning

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit (MHD) passerar över i bröstmjölk hos människa. Begränsade data tyder på att ammade spädbarns MHD-plasmakoncentrationer är 0,2-0,8 mikrog/ml, vilket motsvarar upp till 5 % av moderns MHD-plasmakoncentration. Även om exponeringen verkar vara låg, kan en risk för spädbarnet inte uteslutas. Därför ska både fördelen med amning och den potentiella risken för biverkningar hos spädbarnet övervägas när beslut fattas om amning ska ske medan Trileptal används. Vid amning ska barnet övervakas för biverkningar som dåsighet och försämrad viktökning.

Fertilitet

Det finns inga humandata avseende fertilitet.

Hos råttor hade oxkarbazepin ingen effekt på fertilitet. Effekter på reproduktionsparametrar hos honrättor observerades för MHD vid doser jämförbara med humandoser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trileptal har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel, somnolens, ataxi, diplopi, dimsyn, synrubbingar, hyponatremi och medvetandesänkning har rapporterats med Trileptal (se avsnitt 4.8 för fullständig lista över biverkningar), främst vid behandlingsstart eller i samband med dosjusteringar (mer frekvent under upptitreringsfasen). Patienter bör därför iakttas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är somnolens, huvudvärk, yrsel, diplopi, illamående, kräkningar och trötthet som uppstår hos mer än 10 % av patienterna.

Säkerhetsprofilen baseras på biverkningar som noterats i kliniska prövningar, och som bedömts vara relaterade till Trileptal. Dessutom har hänsyn tagits till kliniskt betydelsefulla rapporter om biverkningar från kända behandlingsprogram och erfarenheter från behandling efter godkännandet.

Biverkningar (tabell 1) listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Biverkningar

Blodet och lymfsystemet Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	leukopeni. benmärgsdepression, aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni. trombocytopeni.
Immunsystemet Sällsynta Mycket sällsynta	anafylaktiska reaktioner. överkänslighetsreaktioner#
Endokrina systemet Vanliga Mindre vanliga	viktökning hypotyreoidism.
Metabolism och nutrition Vanliga Sällsynta	hyponatremi†. SIADH-liknande tillstånd med tecken och symtom på letargi, illamående, yrsel, minskad serum(blod)osmolalitet, kräkningar, huvudvärk, konfusionstillstånd eller andra neurologiska tecken och symtom.
Psykiska störningar Vanliga	agitation (t ex nervositet), affektlabilitet, konfusionstillstånd, depression, apati.
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Vanliga	somnolens, huvudvärk, yrsel. ataxi, tremor, nystagmus, koncentrationssvårigheter, amnesi, talsvårigheter (inklusive dysartri); mer frekvent under upptitrering av Trileptaldosen.
Ögon Mycket vanliga Vanliga	diplopi. dimsyn, synrubbning.
Öron och balansorgan Vanliga	vertigo.
Hjärtat Mycket sällsynta	AV-block, arytmier.
Blodkärl Mindre vanliga	hypertension.
Magtarmkanalen Mycket vanliga Vanliga Mycket sällsynta	Kräkningar, illamående. diarré, buksmärtor, förstoppning. pankreatit och/eller förhöjda lipaser och/eller amylaser.
Lever och gallvägar Mycket sällsynta	hepatit.
Hud och subkutan vävnad Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	utslag, alopeci, akne. urtikaria. läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP). Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), angioödem, erythema multiforme (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletala systemet och bindväv Sällsynta Mycket sällsynta	Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Trileptal. Mekanismen, genom vilken Trileptal påverkar benmetabolismen, har inte identifierats. systemisk lupus erythematosus.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället Mycket vanliga Vanliga	trötthet. asteni.
Undersökningar Mindre vanliga Sällsynta	förhöjda leverenzymmer, förhöjda alkaliska fosfataser i blodet. minskade T4-nivåer (oklar klinisk signifikans).
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer Mindre vanliga	Fall

Beskrivning av vissa biverkningar

#Överkänslighetsreaktioner (inklusive överkänslighetsreaktioner av multi-organ karaktär) karaktäriserade av hudutslag, feber. Andra organ eller system kan påverkas t ex blod och lymfsystem (t ex eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, lymfadenopati, splenomegali), lever (t ex hepatit, avvikande leverfunktionsvärden), muskler och leder (t ex ledsvullnad, muskelsmärter, ledsmärter), nervsystem (t ex leverencefalopati), njurar (t ex njursvikt, interstitiell nefrit, proteinuri), lungor (t ex lungödem, astma, bronkialsjuka, interstitiell lungsjuka, dyspné), angioödem.

† Natriumnivåer i serum understigande 125 mmol/l har observerats hos upp till 2,7 % av patienter behandlade med Trileptal med frekvensen vanliga (se avsnitt 4.4). I de flesta fallen är hyponatremi asymtomatisk och kräver inte dosjustering.

I mycket sällsynta fall är hyponatremi associerad med tecken och symtom som kramper, encefalopati, medvetandesänkning, konfusion (se även Centrala och perifera nervsystemet för ytterligare biverkningar), synrubbnings (t ex dimsyn), hypotyroidism, kräkningar och illamående. Vanligtvis uppkom låga natriumnivåer under behandlingens första 3 månader, även om det fanns patienter som utvecklade natriumnivåer i serum <125 mmol/l först efter mer än 1 år efter behandlingens början (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

I allmänhet var säkerhetsprofilen hos barn likartad med den säkerhetsprofil som sågs hos vuxna (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Enstaka fall av överdosering har rapporterats. Högsta dokumenterade dos är cirka 48 gram.

Symtom

Elektrolyt- och vätskebalans: hyponatremi

Ögon: diplopi, mios, dimsyn

Magtarmkanalen: illamående, kräkningar, hyperkinesi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället: trötthet

Undersökningar: sänkt andningsfrekvens, QTc-förlängning

Centrala och perifera nervsystemet: dåsigheit och somnolens, yrsel, ataxi och nystagmus, tremor, koordinationsstörningar (avvikande koordination), konvulsion, huvudvärk, koma, förlust av medvetande, dyskinesi

Psykiska störningar: aggression, agitation, konfusionstillstånd

Blodkärl: hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: dyspné

Hantering

Det finns ingen specifik antidot. Symtomatisk och understödjande behandling bör ges utifrån vad situationen kräver. Avlägsnande av läkemedlet genom ventrikelsköljning och/eller inaktivering genom tillförsel av aktivt kol bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, ATC-kod N03AF02

Farmakodynamiska effekter

Den farmakologiska effekten hos oxkarbazepin utövas främst genom metaboliten MHD (se avsnitt 5.2). Verkningsmekanismen hos oxkarbazepin och MHD anses huvudsakligen basera sig på blockering av spänningskänsliga natriumkanaler, vilket i sin tur leder till stabilisering av hyperexciterade nervcellsmembraner, inhibering av repetitiva neuronala urladdningar samt minskning av de synaptiska impulsernas fortledning. Dessutom kan även ökad kaliumkonduktans och modulering av högspänningsaktiverade kalciumkanaler bidra till de antikonvulsiva effekterna. Inga signifikanta interaktioner med bindningsställen för hjärnans neurotransmittorer eller modulatorer har observerats.

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit, MHD, är potenta och effektiva antikonvulsiva substanser hos försöksdjur. I djurförsök förhindrade substanserna uppkomsten av generaliserade tonisk-kloniska anfall och, i mindre grad, kloniska anfall hos gnagare, samt stoppade eller minskade frekvensen av kroniskt recidiverande partiella anfall hos Rhesusapor med aluminiumimplantat. Ingen toleransutveckling (dvs försvagning av den antikonvulsiva aktiviteten) mot tonisk-kloniska anfall observerades när möss och råttor behandlades dagligen i 5 dagar respektive 4 veckor med oxkarbazepin eller MHD.

En prospektiv, öppen, multicenter, icke-jämförande, 24 veckor lång observationsstudie efter marknadsgodkännandet har utförts i Indien. Av den totala studiepopulationen om 816 patienter behandlades 256 pediatrika patienter (i åldrarna 1 månad till 19 år) med generaliserade tonisk-kloniska anfall (antingen sekundära eller primära) med oxkarbazepin som monoterapi. Den initiala oxkarbazepindosen för samtliga patienter > 6 år var 8-10 mg/kg/dag givet i 2 uppdelade doser. För de 27 patienterna i åldern 1 månad till 6 år var dosintervallet för initialdosen 4,62-27,27 mg/kg/dag och underhållsdosen 4,29-30,00 mg/kg/dag. Det primära effektmåttet var minskning i anfallsfrekvens från utgångsvärdet vid vecka 24. I åldersgruppen 1 månad till 6 år (n=27) ändrades antalet anfall från 1 [intervall] [1-12] till 0 [0-2], i åldersgruppen 7 år till 12 år (n=77) ändrades frekvensen från 1 [1-22] till 0 [0-1] och i åldersgruppen 13-19 år (n=152) ändrades frekvensen från 1 [1-32] till 0 [0-3]. Inga specifika säkerhetsproblem hos pediatrika patienter identifierades. Data som stödjer nytta/risk för barn som är yngre än 6 år är otillräckliga (se avsnitt 4.2).

Baserat på data från de randomiserade kliniska prövningarna rekommenderas inte användning av oxkarbazepin för barn under 6 år, eftersom säkerhet och effekt inte har visats på ett adekvat sätt (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Två randomiserade bedömarblindade (rater-blinded) doskontrollerade effektstudier (Studie 2339 och Studie 2340) har utförts hos pediatrika patienter i åldrarna 1 månad till < 17 år (n=31 patienter i åldern 6 till < 17 år; n=189 patienter i åldern < 6 år). Dessutom har ett antal öppna studier som inkluderade barn utförts. I allmänhet var säkerhetsprofilen för oxkarbazepin hos yngre barn (< 6 år)

likartad med den som sågs hos äldre barn (≥ 6 år). I vissa studier med yngre barn (< 4 år) och äldre barn (≥ 4 år) sågs dock en ≥ 5 -faldig skillnad i andelen patienter med kramper (7,9 % respektive 1,0 %) och status epilepticus (5 % respektive 1 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid peroral tillförel av Trileptal oral suspension absorberas oxkarbazepin fullständigt och metaboliseras i hög grad till sin farmakologiskt aktiva metabolit (MHD).

Då Trileptal 600 mg oral suspension gavs i engångsdos till friska, frivilliga män, som var fastande, var det genomsnittliga C_{\max} -värdet för MHD 24,9 mikromol/l, med motsvarande median t_{\max} på 6 timmar.

I en massbalansstudie på människa var det bara 2 % av den totala radioaktiviteten i plasma som utgjordes av oförändrat oxkarbazepin, ungefär 70 % återfanns som MHD, och återstoden kunde tillskrivas mindre betydande sekundära metaboliter, vilka snabbt eliminerades.

Födointag har ingen effekt på absorptionshastighet och -grad för oxkarbazepin, varför Trileptal kan tas med eller utan samtidigt intag av föda.

Distribution

Skenbar distributionsvolym för MHD är 49 liter.

Ungefär 40 % av MHD är bundet till serumproteiner, i första hand till albumin. Bindningsgraden var oberoende av serumkoncentrationen inom det terapeutiska koncentrationsområdet. Oxkarbazepin och MHD binder inte till surt alfa-1-glykoprotein.

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit MHD passerar placenta. I ett fall var plasmakoncentrationen av MHD likartad hos modern och det nyfödda barnet.

Metabolism

Oxkarbazepin reduceras snabbt av cytosolenzymer i levern till MHD, vilken huvudsakligen svarar för den farmakologiska effekten hos Trileptal. MHD metaboliseras vidare genom konjugering med glukuronsyra. Mindre mängder (4 % av dosen) oxideras till den farmakologiskt inaktiva metaboliten (10, 11-dihydroxiderivat, DHD).

Eliminering

Oxkarbazepin elimineras främst i form av metaboliter, vilka till övervägande delen utsöndras via njurarna. Mer än 95 % av dosen återfinns i urinen med mindre än 1 % i form av oförändrat oxkarbazepin. Utsöndringen i feces motsvarar mindre än 4 % av den tillförda dosen. Ungefär 80 % av dosen utsöndras i urinen antingen som glukuronider av MHD (49 %) eller som oförändrat MHD (27 %), medan den inaktiva metaboliten DHD motsvarar ungefär 3 % och olika konjugat av oxkarbazepin motsvarar 13 % av dosen.

Oxkarbazepin elimineras snabbt från plasma med en skenbar halveringstid på mellan 1,3 och 2,3 timmar. MHD däremot har en skenbar halveringstid på i genomsnitt $9,3 \pm 1,8$ timmar.

Dosproportionalitet

Steady-state för plasmakoncentrationen av MHD uppnås inom 2-3 dagar för patienter som får Trileptal två gånger om dagen. Vid steady-state har MHD linjär farmakokinetik och uppvisar dosproportionalitet i dosintervallet 300 till 2 400 mg/dag.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetik och metabolism för oxkarbazepin och MHD utvärderades hos friska frivilliga och patienter med nedsatt leverfunktion efter en peroral engångsdos på 900 mg. Lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen påverkade inte farmakokinetiken för oxkarbazepin och MHD. Trileptal har inte prövats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det föreligger en linjär korrelation mellan kreatininclearance och renalt clearance av MHD. Då Trileptal ges i engångsdos på 300 mg till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min) förlängs halveringstiden för MHD i eliminationsfasen med 60-90 % (16-19 timmar) med en motsvarande tvåfaldig ökning av AUC jämfört med vuxna med normal njurfunktion (10 timmar).

Barn

Trileptals farmakokinetik har utvärderats i kliniska studier på pediatrika patienter i dosintervallet 10-60 mg/kg/dag. Viktjusterad MHD clearance sjunker med ökande ålder och kroppsvikt för barn och närmar sig den för vuxna. Genomsnittligt viktjusterat clearance hos barn i åldern 4-12 år är ungefär 40 % högre än hos vuxna. Därför kan exponering av MHD hos dessa barn förväntas vara ca 2/3 jämfört med exponeringen hos en vuxen som behandlas med en liknande viktjusterad dos. Då vikten ökar med åldern förväntas patienter som är 13 år och äldre nå samma MHD clearance per kg kroppsvikt som vuxna.

Graviditet

Data från ett begränsat antal kvinnor tyder på att plasmanivåer av MHD gradvis kan minska under graviditeten (se avsnitt 4.6).

Äldre

Då Trileptal gavs i engångsdos (300 mg) och upprepad dosering (600 mg/dag) till äldre frivilliga försökspersoner (i åldern 60-82 år) var de maximala plasmakoncentrationerna och AUC-värdena för MHD 30-60 % högre än hos yngre frivilliga försökspersoner (i åldern 18-32 år). Jämförelse av kreatininclearance mellan unga och äldre frivilliga försökspersoner indikerar att skillnaden berodde på en åldersrelaterad minskning av kreatininclearance. Det finns inget behov av speciella dosrekommendationer, eftersom den terapeutiska dosen ställs in individuellt.

Kön

Inga könsrelaterade farmakokinetiska skillnader har observerats hos barn, vuxna eller äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gänse studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet med oxkarbazepin och monohydroxiderivatet (MHD) visade inte några särskilda risker för människa..

Belägg för nefrotoxicitet noterades vid studier med upprepade doser avseende toxicitet på råttor. Dessa fynd noterades inte på hund eller mus.

Immunotoxicitet

Immunstimulerande försök på mus visade att MHD (och i mindre utsträckning oxkarbazepin) kan inducera fördröjd överkänslighet.

Mutagenicitet

Oxkarbazepin ökade mutationsfrekvenser i ett Ames test in vitro i frånvaro av metabolisk aktivering i en av fem bakteriestammar. Oxkarbazepin och MHD gav ökning av kromosomavvikelser och/eller polyploid i "Chinese hamster ovary assay" in vitro i frånvaro av metabolisk aktivering. MHD var negativ i Ames testet och ingen mutagen eller klastogen aktivitet sågs med varken oxkarbazepin eller MHD hos V79 "Chinese hamster celler" in vitro. Oxkarbazepin och MHD var båda negativa för klastogena och aneugena effekter (bildande av mikrokärnor) i ett in vivo test på råttbenmärg.

Reproduktionstoxicitet

Hos råttor påverkade inte oxkarbazepin fertiliteten hos något av könen vid orala doser upp till 150 mg/kg/dag, där det inte finns någon säkerhetsmarginal. Störningar observerades i östrogencykeln och minskat antal gulkroppar, implantationer och levande embryon hos hondjur för MHD vid doser jämförbara med humandoser (se avsnitt 4.6).

Gångse studier avseende reproduktionstoxicitet hos gnagare och kaniner visade, vid modertoxiska doser, effekter såsom ökad incidens embryofetal mortalitet och/eller viss försenad tillväxt hos avkomman prenatalt och/eller postnatalt. I en av de åtta embryofetala toxicitetsstudierna på råttor med antingen oxkarbazepin eller MHD sågs en ökning av fetala missbildningar. Använda doser orsakade även modertoxicitet (se avsnitt 4.6).

Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudierna inducerades levertumörer (råttor och mus), testikeltumörer (råttor) och granularcellstumörer i genitalierna hos honor (råttor) hos behandlade djur. Uppkomsten av levertumörer är sannolikt en konsekvens av hepatisk mikrosomal enzyminduktion, en induktionseffekt som, även om den inte kan uteslutas är föga uttalad eller ej förekommande hos patienter som behandlas med Trileptal. Testikeltumörer kan ha inducerats av förhöjda koncentrationer luteiniserande hormon. Då en sådan ökning inte observerats hos människa antas dessa tumörtyper inte vara kliniskt relevanta. En dosrelaterad ökning av förekomsten av granularcellstumörer i genitalier (cervix och vagina) på honråttor noterades i karcinogenicitetsstudien på råttor med MHD. Dessa effekter uppträdde vid expositions nivåer jämförbara med den förväntade kliniska expositionen. Den bakomliggande mekanismen för utveckling av dessa tumörer är inte fullt utredd men kan vara relaterat till ökade estradiolkoncentrationer specifika för råttor. Den kliniska relevansen av dessa tumörer oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

propylparahydroxibensoat (E 216)
natriumsackarin
sorbinsyra (E 200)
makrogolstearat 400
metylparahydroxibensoat (E 218)
gul plommon-citron smak (innehållande etanol)
askorbinsyra (E 300)
dispergerbar cellulosa (innehållande mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium)
propylenglykol (E 1520)
sorbitol (E 420) 70 % flytande (icke-kristalliserande)
renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

När flaskan har öppnats är suspensionen hållbar i sju veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun typ III glasflaska innehållande 250 ml oral suspension. Flaskan har ett barnsäkert lock och är förpackad i en kartong tillsammans med en 10 ml spruta av polypropylen, samt en adapter för flaskan.

Förpackningsstorlek: 1 flaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16570

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.12.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 26.10.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.6.2022