

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trileptal, 60 mg/mL, zawiesina doustna

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL zawiesiny doustnej zawiera 60 mg okskarbazepiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każdy mL zawiera również 175 mg sorbitolu (E420), 25,4 mg glikolu propylenowego (E1520), 0,30 mg propylu parahydroksybenzoesu (E 216), 1,20 mg metylu parahydroksybenzoesu (E 218) i 0,8 mg etanolu. Produkt zawiera również aldehyd cynamonowy, cytral, cytronellol, geraniol, d-limonen i linalol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina doustna barwy białej do lekko brązowej lub lekko czerwonej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Trileptal jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z wtórnymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi lub bez wtórnymi uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

Produkt leczniczy Trileptal może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Trileptal w monoterapii i leczeniu skojarzonym należy rozpoczynać od skutecznej klinicznie dawki, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę tę można zwiększać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. W przypadku, gdy produkt leczniczy Trileptal ma zastąpić inne leki przeciwpadaczkowe, ich dawkę należy stopniowo zmniejszać od momentu rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Trileptal. W leczeniu skojarzonym może być konieczne zmniejszenie dawki innego jednocześnie stosowanego przeciwpadaczkowego produktu (produktów) leczniczego i (lub) wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego Trileptal, gdyż zwiększa się całkowite obciążenie pacjenta przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Zalecona dawka produktu leczniczego Trileptal zawiesina doustna powinna być wyrażona w mililitrach (przeliczenie miligramów na mililitry zamieszczono w tabeli poniżej). Przepisana dawka w mililitrach jest zaokrąglana w przybliżeniu do 0,5 mL.

Dawki podane w poniższej tabeli są odpowiednie tylko dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Dawki te są podawane dwa razy na dobę.

<b>Dawka w miligramach (podawana dwa razy na dobę)</b>	<b>Dawka w mililitrach (podawana dwa razy na dobę)</b>
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 – 1005 mg	16,5 mL
1006 – 1035 mg	17,0 mL
1036 – 1065 mg	17,5 mL
1066 – 1095 mg	18,0 mL
1096 – 1125 mg	18,5 mL
1126 – 1155 mg	19,0 mL
1156 – 1185 mg	19,5 mL
1186 – 1215 mg	20,0 mL

#### **Terapeutyczne monitorowanie leku**

Efekt terapeutyczny okskarbazepiny jest wywierany głównie przez aktywny metabolit 10-monohydroksypochoдную (MHD) okskarbazepiny (patrz punkt 5).

Monitorowanie stężenia okskarbazepiny lub MHD w osoczu nie jest zalecane rutynowo. Jednak może ono być uzasadnione w sytuacjach, gdy spodziewana jest zmiana w klirensie MHD (patrz punkt 4.4). W takich sytuacjach można dostosować dawkę produktu leczniczego Trileptal (w oparciu o stężenie w osoczu mierzone 2-4 godziny po przyjęciu dawki), w celu utrzymania maksymalnego stężenia MHD w osoczu na poziomie <35 mg/L.

## Dorośli

### *Monoterapia*

#### **Zalecana dawka początkowa**

Leczenie produktem leczniczym Trileptal należy rozpocząć od dawki 600 mg na dobę (8 do 10 mg/kg mc./dobę) w dwóch podzielonych dawkach.

#### **Dawka podtrzymująca**

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

Kontrolowane badania z zastosowaniem monoterapii u pacjentów nieprzyjmujących w czasie badania innych leków przeciwpadaczkowych wykazały, że dawka 1200 mg/dobę była skuteczna; jednak u pacjentów z padaczką bardziej oporną na leczenie, przechodzących z terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi na monoterapię produktem leczniczym Trileptal, skuteczne okazało się podanie dawki 2400 mg/dobę.

#### **Maksymalna zalecana dawka**

W kontrolowanych warunkach szpitalnych, dawkę zwiększano do 2400 mg/dobę w ciągu 48 godzin.

### *Leczenie skojarzone*

#### **Zalecana dawka początkowa**

Początkowo produkt leczniczy Trileptal należy podawać w dawce 600 mg na dobę (8 do 10 mg/kg mc./dobę) w dwóch podzielonych dawkach.

#### **Dawka podtrzymująca**

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w około tygodniowych odstępach, maksymalnie o 600 mg/dobę, rozpoczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. Efekty terapeutyczne uzyskuje się po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 600 mg/dobę do 2400 mg/dobę.

#### **Maksymalna zalecana dawka**

Dobowe dawki z zakresu 600-2400 mg/dobę również okazały się skuteczne w kontrolowanym badaniu klinicznym z leczeniem skojarzonym, jednak większość pacjentów nie tolerowała dawki 2400 mg/dobę bez zmniejszenia dawek innych leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych jednocześnie z produktem leczniczym Trileptal, głównie z powodu działań niepożądanych na OUN. Dawki dobowe powyżej 2400 mg/dobę nie były przedmiotem systematycznych badań klinicznych.

### Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ dawki terapeutyczne są dostosowywane indywidualnie. Zmiana dawkowania jest zalecana u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) (patrz poniżej informacje na temat dawkowania w niewydolności nerek).

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii jest wymagane ścisłe monitorowanie stężenia sodu (patrz punkt 4.4).

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych na temat stosowania produktu leczniczego Trileptal u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podając lek pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min), leczenie produktem leczniczym Trileptal należy rozpoczynać od połowy zazwyczaj stosowanej dawki

początkowej (300 mg/dobę). Dawkę można zwiększać w odstępach co najmniej tygodniowych aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać bardziej wnikliwej obserwacji podczas zwiększania dawki.

### Dzieci i młodzież

#### **Zalecana dawka początkowa**

W monoterapii i leczeniu skojarzonym dawka początkowa produktu leczniczego Trileptal powinna wynosić 8 do 10 mg/kg mc. na dobę, podana w dwóch podzielonych dawkach.

#### **Dawka podtrzymująca**

Badania w leczeniu skojarzonym wykazały, że dawka podtrzymująca 30-46 mg /kg mc./dobę, osiągnięta w ciągu dwóch tygodni jest skuteczna i dobrze tolerowana przez dzieci. Efekty terapeutyczne występowały po średniej dawce podtrzymującej około 30 mg/kg mc. na dobę.

#### **Maksymalna zalecana dawka**

Jeśli istnieją wskazania kliniczne, dawkę można zwiększać w odstępach około tygodniowych maksymalnie o 10 mg/kg mc. na dobę zaczynając od dawki początkowej, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 46 mg/kg mc. na dobę, aby uzyskać żadaną odpowiedź kliniczną (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Trileptal jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Bezpieczeństwo i skuteczność były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących ok. 230 dzieci w wieku poniżej 6 lat (dolna granica wieku 1 miesiąc). Produkt leczniczy Trileptal nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ jego bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie pacjentów nie zostały wystarczająco udokumentowane.

Wszystkie podane powyżej zalecenia dotyczące dawkowania produktu (u dorosłych, pacjentów w podeszłym wieku i dzieci) zostały określone na podstawie dawek stosowanych w badaniach klinicznych. Jednakże, jeśli to konieczne, można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej.

### Sposób podawania

Przed przyjęciem produktu leczniczego Trileptal zawiesina doustna należy dokładnie wstrząsnąć butelką i natychmiast pobrać odpowiednią ilość produktu. Przepisaną ilość zawiesiny doustnej należy pobrać z butelki za pomocą załączonej strzykawki dozującej do podawania doustnego. Produkt leczniczy Trileptal zawiesina doustna może być przyjmowany bezpośrednio ze strzykawki lub zmieszany z niewielką ilością wody tuż przed podaniem. Po każdym użyciu należy dokładnie zamknąć butelkę i wytrzeć zewnętrzną część strzykawki suchą i czystą chusteczką jednorazową.

Produkt leczniczy Trileptal można przyjmować w czasie posiłków lub niezależnie od nich.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, na eslikarbazepinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano reakcje nadwrażliwości klasy I (natychmiastowe), w tym wysypkę, świąd, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz przypadki anafilaksji. Donoszono o przypadkach anafilaksji i obrzęku naczynioruchowym w obrębie krtani, głośni, warg i powiek po zastosowaniu u pacjentów pierwszej lub kolejnych dawek produktu leczniczego Trileptal. Jeśli takie reakcje wystąpiły u pacjenta po leczeniu produktem leczniczym Trileptal, należy przerwać stosowanie leku i rozpocząć alternatywne leczenie.

Pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, powinni zostać poinformowani, że u około 25-30% z nich mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości (np. ciężkie reakcje skórne) na produkt leczniczy Trileptal (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości, w tym wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić także u pacjentów, u których nie obserwowano nadwrażliwości na karbamazepinę. Takie reakcje mogą dotyczyć skóry, wątroby, krwi i układu limfatycznego bądź innych narządów, każdego indywidualnie lub występować jako reakcje układowe (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe charakterystyczne dla reakcji nadwrażliwości, stosowanie produktu leczniczego Trileptal powinno być natychmiast przerwane.

##### Odczyny skórne

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu poważnych odczynów skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespołu Lyella) oraz rumienia wielopostaciowego w związku z zastosowaniem produktu leczniczego Trileptal. Pacjenci, u których wystąpią poważne odczyny skórne, mogą wymagać hospitalizacji, ponieważ stany te mogą zagrażać życiu, a nawet, w bardzo rzadkich przypadkach, prowadzić do zgonu. Przypadki tych zdarzeń związane z zastosowaniem produktu leczniczego Trileptal występowały zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia tych objawów wynosił 19 dni. Donoszono o kilku pojedynczych przypadkach nawrotu poważnych reakcji skórnych po ponownym podaniu produktu leczniczego Trileptal. Pacjenci, u których wystąpi reakcja skórna po zastosowaniu produktu Trileptal, powinni zostać szybko poddani kontroli lekarskiej, a leczenie produktem leczniczym Trileptal należy natychmiast przerwać, chyba że wysypka wyraźnie nie ma związku z lekiem. W razie przerwania leczenia, należy rozważyć zastąpienie produktu leczniczego Trileptal innym lekiem przeciwpadaczkowym, aby uniknąć napadów padaczkowych po odstawieniu leku. Produktu leczniczego Trileptal nie należy ponownie podawać pacjentom, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

##### Allel HLA-B\*1502 u osób pochodzenia chińskiego z populacji Han, pochodzenia tajskiego i z innych populacji azjatyckich

Wykazano, że u osób pochodzenia chińskiego z populacji Han i u osób pochodzenia tajskiego leczonych karbamazepiną, obecność allelu HLA-B\*1502 jest ściśle związana z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Steven-Johnson Syndrome*, SJS)/ toksyczna nekroliza naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN). Budowa chemiczna okskarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny, stąd możliwe jest, że u pacjentów z allelem HLA-B\*1502 istnieje ryzyko rozwinięcia się SJS/TEN także w czasie leczenia okskarbazepiną. Sugerują to także niektóre dane uzyskane dla okskarbazepiny. Allel HLA-B\*1502 występuje u około 10% osób pochodzenia chińskiego z populacji Han oraz u osób pochodzenia tajskiego. Jeśli to możliwe, osoby z wymienionej grupy powinny zostać objęte badaniem na obecność allelu HLA-B\*1502 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub pochodną chemicznie substancją czynną. Jeżeli u pacjentów o wymienionym pochodzeniu badania wykazą obecność allelu HLA-B\*1502, leczenie okskarbazepiną można rozważyć, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Można rozważyć przeprowadzenie badań genetycznych w innych azjatyckich populacjach, gdyż allel HLA-B\*1502 jest u nich rozpowszechniony (np. występuje u ponad 15% mieszkańców Filipin i Malezji). Rozpowszechnienie allelu HLA-B\*1502 w innych badanych populacjach, np. u osób pochodzenia europejskiego, afrykańskiego i hiszpańskiego oraz u osób pochodzących z Japonii i Korei (<1%) nie jest znaczące.

Częstości występowania allelu odpowiadają odsetkowi chromosomów z danym allelem w konkretnej populacji. Ponieważ u każdej osoby występują dwie kopie każdego chromosomu, a nawet jedna kopia allelu HLA-B\*1502 wystarczy, by zwiększyć ryzyko SJS, odsetek pacjentów mogących podlegać temu ryzyku jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu.

#### Allel HLA-A\*3101 u osób pochodzących z Europy i z Japonii

Istnieją dane sugerujące związek między obecnością allelu HLA-A\*3101 a zwiększonym ryzykiem wywołania przez karbamazepinę niepożądanych reakcji skórnych, m.in. z zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Steven-Johnson Syndrome*), toksycznej nekrolizy naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), osutki polekowej z eozynofilią (DRESS, ang. *drug rash with eosinophilia*) oraz mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki kropkowej (AGEP, ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*) i wysypki grudkowo-plamistej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość występowania allelu HLA-A\*3101 znacząco się różni pomiędzy różnymi grupami etnicznymi. Allel HLA-A\*3101 występuje u 2 do 5% osób pochodzenia europejskiego i u około 10% osób pochodzenia japońskiego.

U osób pochodzenia europejskiego leczonych karbamazepiną obecność allelu HLA-A\*3101 może zwiększać ryzyko tych reakcji skórnych (głównie lżejszych) z 5% w ogólnej populacji do 26%, podczas gdy brak tego allelu może zmniejszyć powyższe ryzyko z 5 do 3,8%.

#### Allel HLA-A\*3101 u osób o innym pochodzeniu

Szacuje się, że częstość występowania tego allelu wynosi mniej niż 5% u większości Australijczyków, Azjatów, mieszkańców Afryki i Ameryki Północnej, z pewnymi wyjątkami, gdzie wynosi ona 5 do 12%. Szacuje się, że częstość powyżej 15% występuje w pewnych grupach etnicznych z Ameryki Południowej (w Argentynie i Brazylii), Ameryki Północnej (amerykańskie plemiona Nawahów i Siuksów oraz Sonora Seri w Meksyku) i Południowych Indii (Tamil Nadu), natomiast częstość występowania od 10% do 15% notuje się w innych rdzennych grupach etnicznych z tych regionów.

Częstości występowania allelu odpowiadają odsetkowi chromosomów z danym allelem w konkretnej populacji. Ponieważ u każdej osoby występują dwie kopie każdego chromosomu, a nawet jedna kopia allelu HLA-A\*3101 wystarczy, by zwiększyć ryzyko SJS, odsetek pacjentów mogących podlegać temu ryzyku jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu.

Nie ma wystarczających danych, które pozwoliłyby zalecić przeprowadzanie rutynowych badań przesiewowych na obecność allelu HLA-A\*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub substancją czynną o podobnej budowie chemicznej.

Jeżeli wiadomo, że u pacjenta pochodzenia europejskiego lub japońskiego występuje allel HLA-A\*3101, leczenie karbamazepiną lub substancją o podobnej budowie chemicznej można rozważyć, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

#### Ograniczenia przesiewowych badań genetycznych

Wyniki przesiewowych badań genetycznych nie powinny nigdy zastępować czujności klinicznej i właściwego prowadzenia pacjenta. U wielu pacjentów rasy żółtej z dodatnim wynikiem na obecność HLA-B\*1502 leczonych produktem leczniczym Trileptal nie dojdzie do rozwoju SJS/TEN, podczas gdy zespoły te mogą rozwinąć się u pacjentów z ujemnym wynikiem na obecność HLA-B\*1502 należących do dowolnej grupy etnicznej. To samo dotyczy obecności allelu HLA-A\*3101 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SJS, TEN, DRESS, AGEP ani wysypki grudkowo-plamistej. Nie badano roli innych czynników takich jak dawka leku przeciwpadaczkowego, stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, jednoczesne przyjmowanie innych leków, choroby współistniejące oraz stopień dokładności kontroli dermatologicznej, które mogą mieć udział w rozwoju tych ciężkich reakcji skórnych i ich powikłań.

#### Informacja dla fachowego personelu medycznego

W wypadku wykonywania badań na obecność allelu HLA-B\*1502, zaleca się stosowanie „genotypowania HLA-B\*1502” na poziomie wysokiej rozdzielczości. Badanie daje wynik dodatni, jeśli dojdzie do wykrycia jednego lub dwóch alleli HLA-B\*1502, a wynik ujemny – jeśli nie dojdzie do wykrycia żadnego allelu HLA-B\*1502. Podobnie, w wypadku wykonywania badań na obecność allelu HLA-A\*3101, zaleca się stosowanie „genotypowania HLA-A\*3101” na poziomie wysokiej

rozdzielczości. Badanie daje wynik dodatni, jeśli dojdzie do wykrycia jednego lub dwóch alleli HLA-A\*3101, a wynik ujemny – jeśli nie dojdzie do wykrycia żadnego allelu HLA-A\*3101.

#### Ryzyko nasilenia napadów padaczkowych

Po zastosowaniu produktu leczniczego Trileptal zgłaszano ryzyko nasilenia napadów padaczkowych. Ryzyko nasilenia napadów jest widoczne szczególnie u dzieci, może jednak wystąpić także u dorosłych. W razie nasilenia się napadów padaczkowych produkt leczniczy Trileptal należy odstawić

#### Hiponatremia

U maksymalnie 2,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal stężenie sodu w surowicy wynosiło poniżej 125 mmol/L, było zazwyczaj bezobjawowe i nie wymagało zmiany leczenia. Badania kliniczne wykazały, że stężenie sodu w surowicy powróciło do normy po zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia lub po wdrożeniu leczenia zachowawczego (np. ograniczonego przyjmowania płynów).

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek przebiegającymi z małym stężeniem sodu (np. z zespołem przypominającym zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny) oraz u chorych leczonych jednocześnie produktami zmniejszającymi stężenie sodu (np. lekami moczopędnymi, desmopresyną), jak również lekami z grupy NLPZ (np. indometacyną), przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy. Następnie czynność tę należy powtórzyć po około 2 tygodniach, a potem w odstępach miesięcznych, przez trzy pierwsze miesiące leczenia, lub w razie potrzeby. Wspomniane powyżej czynniki ryzyka odnoszą się szczególnie do osób w podeszłym wieku. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal w momencie wprowadzania leczenia lekami obniżającymi poziom sodu należy również oznaczyć stężenie sodu w surowicy. W razie wystąpienia objawów świadczących o niedoborze sodu we krwi podczas stosowania produktu leczniczego Trileptal (patrz punkt 4.8) należy rozważyć oznaczenie stężenia sodu. U innych pacjentów ocena stężenia sodu w surowicy może być częścią rutynowych badań laboratoryjnych.

Wszyscy pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością serca powinni być poddawani regularnym pomiarom masy ciała w celu określenia stopnia retencji płynów. W przypadku zatrzymania płynów lub nasilenia się niewydolności serca, należy sprawdzić stężenie sodu w surowicy. Jeśli stwierdzi się niedobór sodu we krwi u tych pacjentów, należy ograniczyć podaż wody. Ponieważ okskarbazepina może bardzo rzadko powodować zaburzenia przewodzenia w sercu, pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia (np. blokiem przedsionkowo-komorowym, arytmia) wymagają dokładnego monitorowania.

#### Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy jest działaniem niepożądanym (o „niezbyt częstej” częstości występowania, patrz punkt 4.8) okskarbazepiny. Biorąc pod uwagę znaczenie hormonów tarczycy dla pourodzeniowego rozwoju dziecka zaleca się monitorowanie czynności tarczycy u dzieci i młodzieży podczas stosowania produktu leczniczego Trileptal.

#### Czynność wątroby

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach zapalenia wątroby, z których większość zakończyła się pozytywnie. W razie podejrzenia zaburzeń czynności wątroby, należy ocenić jej czynność i rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Trileptal. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal, zwłaszcza podczas ustalania dawki początkowej i zwiększania dawki. Można rozważyć monitorowanie stężenia MHD w osoczu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Odczyny hematologiczne

Po dopuszczeniu do obrotu rzadko donoszono o agranulocytocie, niedokrwistości aplastycznej i pancytopenii u pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal (patrz punkt 4.8).

W razie pojawienia się jakichkolwiek objawów znaczącego zahamowania czynności szpiku kostnego, należy rozważyć przerwanie leczenia.

### Zachowania samobójcze

Donoszono o myślach i zachowaniach samobójczych, u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych kontrolowanych placebo badań prowadzonych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tej zależności nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka pod wpływem okskarbazepiny. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów w kierunku oznak myśli i zachowań samobójczych, a w razie potrzeby rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (oraz ich opiekunom), aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli pojawią się oznaki myśli i zachowań samobójczych.

### Hormonalne środki antykoncepcyjne

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane, że jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego Trileptal wraz z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać ich skuteczność (patrz punkt 4.5). Zaleca się stosowanie innych, niehormonalnych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal.

### Alkohol

Z powodu możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego, pacjenci leczeni produktem leczniczym Trileptal powinni zachować ostrożność podczas jednoczesnego spożywania alkoholu.

### Odstawienie leku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę produktu leczniczego Trileptal należy zmniejszać stopniowo, aby ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych o nasilonej częstotliwości.

### Monitorowanie stężeń leku w osoczu

Chociaż związek pomiędzy stężeniem okskarbazepiny w osoczu a jej dawkowaniem, skutecznością kliniczną i tolerancją leku nie jest wyraźny, to monitorowanie stężenia leku w osoczu może być przydatne do oceny stosowania się pacjenta do zaleceń terapii albo w sytuacjach, kiedy dochodzi do zmian w eliminacji metabolitu (MHD), takich jak:

- zmiany w czynności nerek (patrz zaburzenia czynności nerek w punkcie 4.2)
- ciąża (patrz punkty 4.6 i 5)
- jednoczesne stosowanie leków indukujących enzymy wątrobowe (patrz punkt 4.5).

### Produkt leczniczy Trileptal zawiera sorbitol (E420), glikol propylenowy (E1520), parahydroksybenzoesany, sól i etanol

Produkt leczniczy Trileptal zawiera 0,8 mg alkoholu (etanolu) w 1 mL zawiesiny doustnej. Ilość alkoholu w 1 mL tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 0,02 mL piwa lub 0,01 mL wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Zawiera również paraben (propylu parahydroksybenzoesan oraz metylu parahydroksybenzoesan), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ponadto zawiera sorbitol i dlatego pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające. Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 mL, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Zawiera również glikol propylenowy w dawce 25,4 mg na 1 mL zawiesiny. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Produkt leczniczy Trileptal zawiera również aldehyd cynamonowy, cytral, cytronellol, geraniol, d-limonen i linalol, będące składnikami żółtego zapachu cytrynowo-śliwkowego 39K020.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Indukcja enzymatyczna

Okskarbazepina i jej farmakologicznie czynny metabolit (monohydroksypochodna, MHD) są słabymi induktorami *in vitro* i *in vivo* enzymów CYP 3A4 i CYP 3A5 cytochromu P450, odpowiedzialnych głównie za metabolizm bardzo dużej liczby leków, np. produktów o działaniu immunosupresyjnym (takich jak cyklosporyna, takrolimus), doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz niżej) oraz niektórych innych leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepiny), powodując zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu (patrz tabela poniżej przedstawiająca podsumowanie wyników uzyskanych dla innych leków przeciwpadaczkowych).

*In vitro* okskarbazepina i MHD są słabymi induktorami UDP-glukuronylotransferaz (wpływ na poszczególne enzymy z tej grupy nie jest znany). Stąd *in vivo* okskarbazepina i MHD mogą wywierać niewielki efekt indukujący metabolizm produktów leczniczych, które są eliminowane głównie poprzez sprzęganie za pomocą UDP-glukuronylotransferaz. W przypadku rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Trileptal lub zmiany jego dawki, osiągnięcie nowego poziomu indukcji może trwać 2 do 3 tygodni.

W przypadku przerwania leczenia produktem leczniczym Trileptal może zająć konieczność zmniejszenia dawki jednocześnie przyjmowanych leków, a decyzję o tym należy podjąć na podstawie monitorowania stanu klinicznego pacjenta i (lub) stężeń w osoczu. Indukcja prawdopodobnie stopniowo zmniejszy się w ciągu 2 do 3 tygodni po przerwaniu leczenia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: wykazano, że produkt leczniczy Trileptal wywiera wpływ na dwa składniki doustnych środków antykoncepcyjnych – etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG). Średnie wartości AUC dla EE i LNG ulegały zmniejszeniu odpowiednio o 48-52% i 32-52%. Z tego względu, stosowanie produktu leczniczego Trileptal jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać skuteczność tych środków (patrz punkt 4.4). Należy stosować inne skuteczne metody zapobiegania ciąży.

##### Zahamowanie aktywności enzymów

Okskarbazepina i MHD hamują CYP 2C19. Dlatego w razie podawania dużych dawek produktu leczniczego Trileptal jednocześnie z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP 2C19 (np. fenytoinę) mogą wystąpić interakcje. Stężenia fenytoiny w osoczu zwiększyły się maksymalnie o 40%, gdy produkt leczniczy Trileptal podawano w dawkach większych niż 1200 mg/dobę (patrz tabela poniżej przedstawiająca podsumowanie wyników uzyskanych dla innych leków przeciwdrgawkowych). W takim przypadku, może zająć potrzeba zmniejszenia dawki stosowanej jednocześnie fenytoiny (patrz punkt 4.2).

##### Leki przeciwpadaczkowe i indukujące enzymy

W badaniach klinicznych oceniano możliwość występowania interakcji między produktem leczniczym Trileptal i innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Wpływ tych interakcji na średnie wartości AUC i  $C_{min}$  przedstawiono w poniższej tabeli.

## Zestawienie interakcji leków przeciwpadaczkowych (LP) z produktem leczniczym Trileptal

LP	Wpływ produktu Trileptal na stężenie LP	Wpływ LP na stężenie MHD
Karbamazepina	zmniejszenie o 0-22% (zwiększenie stężenia epoksydowej pochodnej karbamazepiny o 30%)	zmniejszenie o 40%
Klobazam	nie oceniano	brak wpływu
Felbamat	nie oceniano	brak wpływu
Lamotrygina	brak wpływu	brak wpływu
Fenobarbital	zwiększenie o 14-15%	zmniejszenie o 30-31%
Fenytoina	zwiększenie o 0-40%	zmniejszenie o 29-35%
Kwas walproinowy	brak wpływu	zmniejszenie o 0-18%

Jeśli łączenie z okskarbazepiną podawano leki silnie indukujące izoenzymy cytochromu P450 i/lub UGT (tj. leki przeciwpadaczkowe: karbamazepinę, fenytoinę, fenobarbital lub półsyntetyczny antybiotyk ansamycynowy ryfampicynę) osoczowe stężenie MHD u dorosłych zmniejszało się (29-49%); podczas podawania jednego z trzech w/w leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej z okskarbazepiną, klirens MHD u dzieci w wieku 4 do 12 lat, zwiększył się średnio o około 35% w porównaniu do monoterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Trileptal jednocześnie z lamotryginą wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (nudności, senność, zawroty głowy i ból głowy). Kiedy jednocześnie z produktem leczniczym Trileptal podaje się jeden lub kilka leków przeciwpadaczkowych, należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawkowania i (lub) monitorowanie stężenia leku w osoczu, szczególnie u dzieci poddanych terapii skojarzonej z lamotryginą. Nie obserwowano autoindukcji w przypadku produktu leczniczego Trileptal.

### Interakcje z innymi lekami

Cymetydyna, erytromycyna, wiloksazylna, warfaryna i dekstropropoksyfen nie miały wpływu na farmakokinetykę MHD.

Interakcja między okskarbazepiną a inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) jest teoretycznie możliwa ze względu na podobieństwo budowy chemicznej okskarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

W badaniach klinicznych, do których włączono pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie interakcji.

Skojarzenie litu i okskarbazepiny może nasilać toksyczne działanie na układ nerwowy.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja*

Produkt leczniczy Trileptal może powodować nieskuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG) (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal stosowały wysoce skuteczne metody antykoncepcji (najlepiej antykoncepcję niehormonalną; np. wkładki domaciczne).

### Ciąża

*Ogólne ryzyko związane z padaczką i przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych:*

W populacji osób leczonych odnotowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych w przypadku stosowania terapii wieloma lekami, zwłaszcza w schematach wielolekowych zawierających walproinian.

Ponadto, nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

#### *Ryzyko związane z okskarbazepiną:*

Dostępna jest umiarkowana liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (300-1000 ciąż), przy czym dane dotyczące związku okskarbazepiny z wadami wrodzonymi są ograniczone. Nie notuje się zwiększenia całkowitej częstości występowania wad wrodzonych po zastosowaniu produktu leczniczego Trileptal w porównaniu z ich częstością występowania w populacji ogólnej (2-3%). Jednak dysponując taką liczbą danych nie można całkowicie wykluczyć umiarkowanego ryzyka teratogennego. Wyniki badań dotyczące ryzyka zaburzeń rozwojowych układu nerwowego u dzieci narażonych na okskarbazepinę w czasie ciąży są sprzeczne i nie można go wykluczyć.

Należy wziąć pod uwagę następujące informacje:

- Jeśli pacjentka leczona produktem leczniczym Trileptal zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę należy ponownie dokładnie rozważyć konieczność leczenia okskarbazepiną. Należy stosować minimalne skuteczne dawki leku oraz monoterapię, jeśli tylko to możliwe, szczególnie w pierwszych trzech miesiącach ciąży. Ryzyko wad wrodzonych u potomstwa kobiet leczonych terapią skojarzoną jest większe niż w przypadku monoterapii.
- W czasie ciąży nie należy przerywać skutecznej terapii przeciwpadaczkowej okskarbazepiną, ponieważ nasilenie choroby jest niekorzystne zarówno dla matki jak i dla płodu.

#### *Monitorowanie i profilaktyka:*

Niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą sprzyjać powstaniu niedoboru kwasu foliowego, co może prowadzić do wystąpienia nieprawidłowości rozwoju płodu. Zarówno przed zajściem w ciążę, jak i w trakcie ciąży, zaleca się podawanie uzupełniających dawek kwasu foliowego. Ze względu na to, że skuteczność suplementacji kwasu foliowego nie została udowodniona, należy zaproponować kobietom wykonanie diagnostycznych badań prenatalnych, nawet tym pacjentkom, które przyjmują uzupełniające dawki kwasu foliowego.

Dane uzyskane od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że stężenie aktywnego metabolitu okskarbazepiny w osoczu, 10-monohydroksypochoďnej (MHD), może zmniejszać się stopniowo przez cały okres trwania ciąży. Zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej u kobiet otrzymujących leczenie produktem leczniczym Trileptal w czasie ciąży, aby upewnić się, że utrzymana jest właściwa kontrola napadów padaczkowych. Należy również rozważyć sprawdzanie zmian stężeń MHD w osoczu. Można również wziąć pod uwagę kontrolowanie stężeń MHD w osoczu po porodzie, gdy dawka leku była zwiększana w czasie ciąży.

#### *Ryzyko dla noworodka:*

Informowano o występowaniu krwawienia u noworodków, wywołanego stosowaniem leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy wątrobowe. Aby temu zapobiec, należy podawać witaminę K<sub>1</sub> kobiecie ciężarnej przez kilka ostatnich tygodni ciąży oraz noworodkowi.

#### Karmienie piersią

Okskarbazepina i jej czynny metabolit (MHD) przenikają do mleka ludzkiego. Ograniczone dane wskazują, że stężenie MHD w osoczu niemowląt karmionych piersią wynosi 0,2-0,8 µg/mL, co odpowiada do 5% stężenia MHD w osoczu matki. Chociaż narażenie wydaje się być małe, nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia. Dlatego podejmując decyzję o karmieniu piersią podczas stosowania produktu leczniczego Trileptal należy uwzględniać zarówno korzyści z karmienia piersią, jak i ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeśli niemowlę będzie karmione piersią, należy obserwować, czy nie występują u niego takie objawy niepożądane, jak senność i słaby przyrost masy ciała.

#### Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi.

U szczurów nie obserwowano wpływu okskarbazepiny na płodność. Obserwowano wpływ MHD na parametry rozrodu samic szczura po podaniu dawek porównywalnych z dawkami stosowanymi u ludzi (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas stosowania produktu leczniczego Trileptal zgłaszano występowanie takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy, senność, ataksja, podwójne widzenie, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, hiponatremia i zaburzenia świadomości (pełny wykaz działań niepożądanych, patrz punkt 4.8), zwłaszcza na początku leczenia lub w związku ze zmianą dawki (częściej w fazie zwiększania dawki leku). Z tego względu pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty i uczucie zmęczenia, które występują u ponad 10% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa opracowano na podstawie badań klinicznych, w których działania niepożądane określono jako związane z działaniem produktu leczniczego Trileptal. Ponadto wzięto pod uwagę klinicznie istotne doniesienia dotyczące działań niepożądanych uzyskane w programach badawczych oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane (Tabela 1) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii układów narządowych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dodatkowo, kategorie częstości zdefiniowano według następującej konwencji (zgodnie z klasyfikacją częstości CIOMS III): bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	Leukopenia
Rzadko	Hamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia
Bardzo rzadko	Trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość <sup>#</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Hiponatremia <sup>†</sup>
Rzadko	Zespół przypominający zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny, przebiegający z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Pobudzenie (np. nerwowość), chwiejność afektu, stany splątania, depresja, apatia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Senność, bóle głowy, nieukładowe zawroty głowy
Często	Ataksja, drżenie, oczopląs, zaburzenia uwagi, amnezja, zaburzenia mowy (w tym dyzartria); częstsze podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Trileptal
<b>Zaburzenia oka</b>	

Bardzo często	Podwójne widzenie
Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często	Układowe zawroty głowy
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo rzadko	Blok przedsionkowo-komorowy, niemiaryowość
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Wymioty, nudności
Często	Biegunka, ból brzucha, zaparcie.
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki i (lub) zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Wysypka, łysienie, trądzik
Niezbyt często	Pokrzywka
Rzadko	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> ), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. <i>Acute Generalized Exanthematous Pustulosis</i> )
Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella), obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Rzadko	Zmniejszona gęstość mineralna kości, osteopenia, osteoporoza i złamania u pacjentów poddanych przewlekłemu leczeniu produktem leczniczym Trileptal. Mechanizm oddziaływania produktu leczniczego Trileptal na metabolizm kości nie został ustalony.
Bardzo rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Osłabienie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej we krwi
Rzadko	Zmniejszenie stężenia T4 (o niejasnym znaczeniu klinicznym)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Niezbyt często	Upadki

**Opis wybranych działań niepożądanych<sup>#</sup>** Nadwrażliwość (w tym nadwrażliwość wielonarządowa) przejawiająca się wysypką, gorączką. Może to dotyczyć innych narządów czy układów, takich jak krew czy układ limfatyczny (np. eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony), wątroba (np. zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby), mięśnie i stawy (np. obrzęk stawów, ból mięśni, ból stawów), układ nerwowy (np. encefalopatia wątrobowa), nerki (np. niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, białkomocz), płuca (np. obrzęk płuc, astma, skurcz oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, duszność), obrzęk naczynioruchowy.

<sup>†</sup>Podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal u 2,7% pacjentów z częstością występowania „często” obserwowano stężenie sodu w surowicy poniżej 125 mmol/L, przebiegające zwykle bezobjawowo i nie wymagające dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia produktem leczniczym Trileptal, w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do klinicznie istotnej hiponatremii (stężenie sodu <125 mmol/L), której towarzyszą objawy przedmiotowe i podmiotowe jak napady padaczkowe, encefalopatia, zaburzenia świadomości, splątanie (patrz także „Zaburzenia układu nerwowego”), zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie), niedoczynność tarczycy, wymioty, nudności. Zasadniczo występowała ona podczas pierwszych 3 miesięcy terapii, jednak znane są przypadki pacjentów, u których stężenie sodu uległo po raz pierwszy zmniejszeniu poniżej wartości 125 mmol/L po ponad 1 roku od rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Zasadniczo profil bezpieczeństwa u dzieci był podobny do obserwowanego w populacji dorosłych (patrz punkt 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania. Maksymalną przyjętą dawką było około 48 000 mg.

#### **Objawy**

Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej: hiponatremia

Zaburzenia oka: podwójne widzenie, zwężenie źrenic, nieostre widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, hiperkineza

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia

Badania diagnostyczne: zmniejszenie częstości oddechów, wydłużenie odstępu QTc

Zaburzenia układu nerwowego: senność, zawroty głowy, ataksja oraz oczopląs, drżenie, zaburzenia

koordynacji (nieprawidłowa koordynacja), drgawki, ból głowy, śpiączka, utrata przytomności, dyskineza

Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie, stany splątania

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność

#### **Postępowanie**

Nie ma swoistego antidotum. W miarę potrzeby należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Należy rozważyć usunięcie leku przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03A F02.

#### Mechanizm działania

Działanie farmakologiczne okskarbazepiny wywierane jest głównie przez metabolit (MHD) (patrz punkt 5.2). Uważa się, że mechanizm działania okskarbazepiny i MHD oparty jest głównie na blokadzie

wrażliwych na napięcie kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudzonych błon komórek nerwowych, zahamowania powtarzających się wyładowań neuronalnych oraz zmniejszenia rozprzestrzeniania się impulsów synaptycznych. Ponadto, do przeciwdrgawkowego działania leku może także przyczynić się wzmożone przewodnictwo potasu oraz modulacja aktywowanych przez wysokie napięcie kanałów wapniowych. Nie odnotowano żadnych istotnych interakcji z neuroprzekaznikami w mózgu lub miejscami modulatorowymi receptorów.

#### Działanie farmakodynamiczne

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (MHD) mają silne i skuteczne działanie przeciwdrgawkowe u zwierząt. Związki te zapobiegały uogólnionym napadom toniczno-klonicznym i, w mniejszym stopniu, napadom klonicznym u gryzoni oraz eliminowały lub zmniejszały częstość nawracających napadów częściowych u makaków z implantami z glinu. Nie obserwowano rozwoju tolerancji (czyli osłabienia działania przeciwdrgawkowego) w leczeniu napadów padaczkowych toniczno-klonicznych w przypadku codziennego podawania okskarbazepiny lub MHD myszom i szczurom odpowiednio przez 5 dni lub 4 tygodnie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W Indiach przeprowadzono prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, nieporównawcze, 24-tygodniowe badanie obserwacyjne po wprowadzeniu leku do obrotu. Spośród 816 pacjentów stanowiących populację badania, 256 dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca do 19 lat) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (wtórnymi lub pierwotnymi) było leczonych okskarbazepiną podawaną w monoterapii. Początkowa dawka okskarbazepiny u wszystkich pacjentów w wieku >6 lat wynosiła 8-10 mg/kg mc./dobę i była podawana w 2 dawkach podzielonych. W przypadku 27 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 6 lat, dawka początkowa mieściła się w zakresie od 4,62 do 27,27 mg/kg mc./dobę, a dawka podtrzymująca wynosiła od 4,29 do 30,00 mg/kg mc./dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie częstości napadów w okresie od stanu wyjściowego do tygodnia 24. W grupie pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 6 lat (n=27) liczba napadów zmieniła się od 1 [zakres] [1-12] do 0 [0-2], w grupie wiekowej od 7 lat do 12 lat (n=77), częstość zmieniła się od 1 [1-22] do 0 [0-1], a w grupie wiekowej 13-19 lat (n=152) częstość zmieniła się od 1 [1-32] do 0 [0-3]. Nie stwierdzono szczególnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży. Dane z badania oceniające stosunek korzyści do ryzyka dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są niejednoznaczne (patrz punkt 4.2). Na podstawie danych z randomizowanych badań z grupą kontrolną nie zaleca się stosowania okskarbazepiny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały wystarczająco wykazane (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono dwa randomizowane, zaślepienie badania oceniające skuteczność z kontrolowaną dawką (badanie 2339 i badanie 2340) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do <17 lat (n = 31 pacjentów w wieku od 6 do <17 lat; n = 189 pacjentów w wieku <6 lat). Ponadto przeprowadzono szereg otwartych badań z udziałem dzieci. Zasadniczo, profil bezpieczeństwa okskarbazepiny u młodszych dzieci (<6 lat) był podobny do profilu u starszych dzieci (≥ 6 lat). Jednak w niektórych badaniach u młodszych dzieci (<4 lata) i starszych dzieci (≥ 4 lata) zaobserwowano ≥ 5-krotną różnicę w odsetku pacjentów z drgawkami (odpowiednio 7,9% vs. 1,0%) i stanem padaczkowym (Odpowiednio 5% vs. 1%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Trileptal zawiesina doustna, okskarbazepina jest całkowicie wchłaniana i podlega intensywnej przemianie do farmakologicznie aktywnego metabolitu (MHD).

Po jednorazowym podaniu dawki 600 mg produktu leczniczego Trileptal na czczo zdrowym ochotnikom płci męskiej, średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 24,9  $\mu\text{mol/L}$  dla MHD, z medianą  $t_{max}$  równą 6 godzin.

W badaniu rozkładu masy prowadzonym u ludzi wykazano, że zaledwie 2% całkowitej radioaktywności osocza stanowiła okskarbazepina w postaci niezmienionej, około 70% - MHD, a pozostałość - drugorzędne wtórne metabolity, które ulegały szybkiej eliminacji.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania okskarbazepiny, dlatego produkt leczniczy Trileptal można zażywać zarówno w trakcie, jak i między posiłkami.

### Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji MHD wynosi 49 litrów.

Około 40% MHD wiąże się z białkami surowicy, głównie albuminami. W zakresach terapeutycznych wiązanie to jest niezależne od stężenia w surowicy. Okskarbazepina i MHD nie wiążą się z grupą kwasową alfa-1-glikoproteiny.

Okskarbazepina i MHD przenikają przez barierę łożyska. W jednym przypadku stwierdzono, że stężenia MHD u matki i noworodka były podobne.

### Metabolizm

Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez enzymy cytozolowe wątroby do związku MHD, który jest głównie odpowiedzialny za działanie farmakologiczne produktu leczniczego Trileptal. MHD jest dalej metabolizowany przez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Niewielkie ilości (4% dawki) są utleniane do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu (pochodna 10,11-dihydroksy, DHD).

### Eliminacja

Okskarbazepina jest wydalana z organizmu głównie w postaci metabolitów, przeważnie przez nerki.

Ponad 95% dawki wydalana się z moczem, w tym mniej niż 1% jako niezmieniona okskarbazepina.

Z kałem wydalana się mniej niż 4% podanej dawki. Około 80% dawki wydalane jest z moczem albo w postaci glukuronidów MHD (49%) lub jako niezmieniony MHD (27%), podczas gdy nieaktywny związek DHD to około 3%, a 13% dawki to okskarbazepina w postaci sprzężonej.

Okskarbazepina jest szybko eliminowana z osocza; jej okres półtrwania wynosi pomiędzy 1,3 a 2,3 godz., podczas gdy okres półtrwania MHD w osoczu wynosi średnio  $9,3 \pm 1,8$  godz.

### Liniowość lub nieliniowość

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Trileptal dwa razy na dobę MHD osiąga stężenie stacjonarne w osoczu w ciągu 2–3 dni. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, farmakokinetyka MHD ma charakter liniowy, wykazując proporcjonalność w zakresie dawek od 300 do 2400 mg/dobę.

### Szczególne populacje

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Przeprowadzono badania farmakokinetyki i metabolizmu okskarbazepiny oraz MHD u zdrowych ochotników oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu jednorazowej doustnej dawki 900 mg. Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę okskarbazepiny i MHD. Nie badano wpływu produktu leczniczego Trileptal na pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Istnieje korelacja liniowa pomiędzy klirensiem kreatyniny a klirensiem nerkowym MHD. Gdy produkt leczniczy Trileptal podawany jest w pojedynczej dawce 300 mg, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  mL/min) okres półtrwania w fazie eliminacji MHD ulega wydłużeniu o

60-90% (16 godz. do 19 godz.) przy dwukrotnym zwiększeniu pola AUC w porównaniu do analogicznych wartości odnotowanych u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek (10 godzin).

#### *Dzieci*

Farmakokinetyka produktu leczniczego Trileptal była oceniana w badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących produkt leczniczy Trileptal w dawce od 10 do 60 mg/kg mc. na dobę. Klirens MHD obliczany w oparciu o masę ciała zmniejsza się w miarę upływu lat i zwiększania się masy ciała, zbliżając się do wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych. Średni klirens obliczany w oparciu o masę ciała u dzieci w wieku od 4 do 12 lat jest średnio o 40% większy niż analogiczne wartości u pacjentów dorosłych. Na tej podstawie uważa się, że pole pod krzywą (AUC) dla MHD u tych dzieci stanowi około 2/3 analogicznych wartości u pacjentów dorosłych leczonych podobną dawką w przeliczeniu na kg masy ciała. Wraz ze zwiększaniem się masy ciała pacjenta, u dzieci w wieku 13 lat i starszych klirens MHD w przeliczeniu na kg masy ciała powinien osiągnąć wartości obserwowane u pacjentów dorosłych.

#### *Pacjentki w ciąży*

Dane uzyskane od ograniczonej liczby kobiet wskazują, że stężenie MHD w osoczu może się stopniowo zmniejszać przez cały okres ciąży (patrz punkt 4.6).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Po podaniu jednorazowym (300 mg) oraz wielokrotnym (600 mg/dobę) produktu leczniczego Trileptal ochotnikom w podeszłym wieku (60–82 lata) maksymalne stężenia w osoczu oraz wartości AUC dla MHD były o 30–60% większe niż wartości uzyskane u młodszych ochotników (18–32 lata). Porównanie klirensu kreatyniny u ochotników młodszych i w podeszłym wieku wskazuje, że różnice między grupami wynikały ze związanego z wiekiem zmniejszenia wartości klirensu kreatyniny. Nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania, ponieważ dawki terapeutyczne są dostosowywane do każdego pacjenta.

#### *Płeć*

Nie obserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uzyskane w farmakologicznych badaniach nad bezpieczeństwem stosowania oraz genotoksycznością okskarbazepiny i jej farmakologicznie czynnego metabolitu, monohydroksypochodnej (MHD) nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach zebrano dowody na nefrotoksyczne działanie leku, czego nie obserwowano w badaniach na psach i myszach.

#### Immunotoksyczność

Badania nad pobudzeniem układu odpornościowego myszy wykazały, iż MHD (a także w mniejszym stopniu okskarbazepina) mogą wywoływać opóźnioną reakcję nadwrażliwości.

#### Mutagenność

W jednym teście Ames *in vitro* bez aktywacji metabolicznej okskarbazepina zwiększała częstość występowania mutacji w jednym z pięciu szczepów bakterii. Okskarbazepina i MHD powodowały zwiększenie liczby aberracji chromosomowych i (lub) poliploidii w teście na komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro* bez aktywacji metabolicznej. MHD dała ujemny wynik testu Ames, nie stwierdzono też aktywności mutagennej ani klastogennej okskarbazepiny lub MHD w teście na komórkach V79 chomika chińskiego *in vitro*. Zarówno okskarbazepina, jak i MHD nie powodowały działań klastogennych ani aneugenicznych (tworzenie mikrojąder) w teście na szpiku kostnym szczura *in vivo*.

### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Okskarbazepina nie miała wpływu na płodność samic i samców szczura po podaniu dawek doustnych w wysokości do 150 mg/kg mc./dobę, dla których nie ma marginesu bezpieczeństwa. Po zastosowaniu MHD w dawkach porównywalnych do dawek stosowanych u ludzi, u samic obserwowano zakłócenia cyklu rujowego oraz zmniejszoną liczbę ciałek żółtych, implantacji i żywych zarodków (patrz punkt 4.6). Standardowe badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na gryzoniach i królikach wykazały zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów oraz (lub) opóźnienie przedurodzeniowego i (lub) pourodzeniowego rozwoju potomstwa po podaniu dawek toksycznych dla matki. Obserwowano zwiększenie liczby wad rozwojowych u płodów szczura w jednym z ośmiu badań dotyczących toksycznego działania leku na zarodek i płód, w których badano okskarbazepinę lub MHD w dawkach powodujących również toksyczne działanie u matek (patrz punkt 4.6).

### Rakotwórczość

W badaniach właściwości rakotwórczych leku obserwowano powstawanie nowotworów wątroby (szczury i myszy), nowotworów jąder i ziarniniaków narządów płciowych żeńskich u zwierząt (szczury) narażonych na działanie okskarbazepiny. Pojawienie się nowotworów wątroby było najprawdopodobniej skutkiem indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie to, choć nie może być wykluczone, jest jednak słabe lub nie występuje u pacjentów leczonych produktem leczniczym Trileptal. Nowotwory jąder mogły mieć związek ze zwiększonymi stężeniami hormonu luteinizującego. Ponieważ u człowieka nie występuje zwiększenie stężeń ww. hormonu po podaniu produktu leczniczego Trileptal, uważa się, że rozwój tego typu nowotworów u szczurów nie ma znaczenia klinicznego. W badaniu rakotwórczości wykonanym na szczurach obserwowano zależne od dawki zwiększenie liczby ziarniniaków w układzie rozrodczym samic (w obrębie szyjki macicy i pochwy) po podaniu MHD. Działania te wystąpiły po uzyskaniu stężeń leku porównywalnych z przewidywanym stężeniem w organizmie człowieka. Mechanizm powstawania tych nowotworów nie został dotychczas w pełni wyjaśniony, ale może on mieć związek ze zwiększonym stężeniem estradiolu właściwym dla szczurów. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian jest niejasne.

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)  
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)  
Sacharyna sodowa  
Avicel RC 591 (celuloza mikrokrystaliczna i karboksymetyloceluloza sodowa)  
Kwas sorbinowy  
Makroglu stearynian  
Kwas askorbowy  
Żółty zapach cytrynowo-śliwkowy 39K020 (zawierający etanol)  
Glikol propylenowy  
Sorbitol ciekły niekrystalizujący  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 7 tygodni.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Bez specjalnych wymagań.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z oranżowego szkła typu III, zawierająca 250 mL zawiesiny, z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dziecko, z 10 mL polipropylenową strzykawką dozującą oraz adaptorem w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 7471

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 1997 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 lutego 2013 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**