KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİLEPTAL® 300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet etkin madde olarak:

- 300 mg okskarbazepin (10,11-Dihidro-10-okso-5H-dibenz [b,f]azepin-5-karboksamid) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çentikli-Film kaplı tablet.

Sarı, oval, her iki yüzü hafifçe dışbükey ve çentikli tabletler. Bir tarafında "TE", çentik, ters "TE" ve diğer tarafta "CG", çentik, ters "CG" yazılıdır. Çentiğin amacı, yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmak ve ayrıca tabletlerin iki eşit doza bölünmesini sağlamaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRİLEPTAL, erişkinler ve 6 yaş ve üzeri çocuklarda kısmi nöbetlerin (basit, kompleks ve ikincil olarak yaygın nöbetlere dönüşen kısmi nöbetlerin alt tipleri dahil) ve yaygın tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde endikedir.

TRİLEPTAL, birinci basamak antiepileptik ilaç olarak monoterapide veya adjuvan tedavide (destekleyici) olarak endikedir.

TRİLEPTAL, nöbet kontrolünde mevcut tedavinin yetersiz kaldığı durumda diğer antiepileptik ilaçların yerine kullanılabilir (Bkz. "Bölüm 5.1. Farmakodinamik Özellikler", Klinik çalışmalar).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TRİLEPTAL monoterapi şeklinde veya diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanılmaya uygundur. Monoterapi ve destekleyici tedavide TRİLEPTAL ile tedaviye ikiye bölünmüş şekilde verilen klinik olarak etkili dozla başlanır. Hastanın klinik yanıtına bağlı olarak doz artırılabilir. Diğer ilaçların yerine TRİLEPTAL kullanılacağı zaman, TRİLEPTAL tedavisine başlanması ile beraber, alınan diğer antiepileptik ilaçların dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Adjuvan tedavide, hastanın toplam antiepileptik ilaç yükü artacağından, birlikte alınan diğer antiepileptik ilacın/ilaçların dozunu azaltmak ve/veya TRİLEPTAL dozunu daha yavaş artırmak gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

TRİLEPTAL yiyecek ile beraber veya aç karnına alınabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Terapötik ilaç takibi:

Okskarbazepinin terapötik etkisi başlıca okskarbazepinin aktif metaboliti 10-monohidroksi türevi (MHD) ile ortaya konulur (bkz. Bölüm 5.1).

Okskarbazepin veya MHD için rutin plazma düzeyi takibi gerekli değildir. Bununla birlikte MHD'nin plazma düzeyi takibi uyumsuzluğu ortadan kaldırmak üzere TRİLEPTAL tedavisi sırasında veya MHD klirensinde değişikliğin beklendiği aşağıdakileri içeren durumlarda düşünülebilir:

- Böbrek fonksiyonunda değişiklikler (bkz. Bölüm 4.2)
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6 ve Bölüm 5.1)
- Karaciğer enzimini indükleyen ilaçların eşzamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5)

Bu durumlardan herhangi biri geçerliyse, TRİLEPTAL dozu pik MHD plazma düzeylerini < 35 mg/L'de tutmak üzere ayarlanabilir (dozdan 2-4 saat sonra ölçülen plazma düzeylerine dayalı olarak).

Monoterapi ve Adjuvan (Destekleyici) tedavi

Önerilen başlangıç dozu:

TRİLEPTAL'e günde 600 mg' lık (çocuklar için 8-10 mg/kg/gün) doz ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir.

İdame dozu:

Terapötik etkiler günde 600 mg ve 2.400 mg arasındaki dozlarda görülmektedir. Klinik olarak uygunsa, arzu edilen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günlük en fazla 600 mg doz artırılabilir.

Tavsiye edilen maksimum doz:

Kontrollü hastane ortamında, 48 saat içinde günde 2.400 mg' a kadar ulaşan doz artışı sağlanmıştır.

Klinik çalışmalarda, 2.400 mg/gün üzerindeki dozlar henüz sistematik olarak çalışılmamıştır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Okskarbazepin aç veya tok karna kullanılabilir. Gerek monoterapide gerekse diğer anti-epileptik ilaçlarla kombine edildiğinde, günde iki kez kullanılır. Doz, hastanın klinik yanıtına göre artırılabilir. Okskarbazepin tedavisi sırasında plazma okskarbazepin düzeyinin izlenmesi gerekmez.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Tabletler çentiklidir ve hastaların tableti yutmalarını daha kolay hale getirmek için iki eşit parçaya bölünebilir. Tableti yutamayan küçük çocuklara veya tablet ile gerekli dozun verilemediği durumlarda, oral süspansiyon formu kullanılabilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 30 ml / dakikadan düşük) hastalarda TRİLEPTAL tedavisine normal başlangıç dozunun yarısı (300 mg / gün) ile başlanmalı ve istenen klinik yanıtı elde etmek için doz yavaşça artırılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. TRİLEPTAL'in şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmasına ilişkin klinik deneyim yoktur, bundan dolayı bu tür hastalarda doz ayarlaması yapılırken önlem alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Monoterapi ve adjuvan (destekleyici) tedavide TRİLEPTAL, bölünmüş 2 doz olarak verilen 8-10 mg/kg/gün'lük bir dozla başlatılmalıdır.

İdame dozu:
Yardımcı tedavi çalışmalarında, iki hafta boyunca elde edilen 30-46 mg/kg/gün'lük bir idame dozunun, çocuklarda etkili ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Terapötik etkiler ortalama 30 mg/kg/gün'lük bir ortalama idame dozunda görülmüştür.

Maksimum önerilen doz:
Eğer klinik olarak endike ise, doz, başlangıç dozundan yaklaşık haftalık olarak maksimum 10 mg/kg/gün, istenen klinik cevabı elde etmek için maksimum 46 mg/kg/gün dozuna kadar arttırılabilir.

TRİLEPTAL 6 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılmak üzere önerilmektedir. 6 yaşın altındaki (1 aylığa kadar) yaklaşık 230 çocukla yapılan kontrollü klinik çalışmalarda güvenlilik ve etkililik değerlendirilmiştir. 6 yaşın altındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililik yeterince gösterilmediğinden TRİLEPTAL önerilmemektedir.

Yukarıdaki tüm dozlama önerileri (yetişkinler, yaşlılar ve çocuklar), tüm yaş grupları için klinik çalışmalarda incelenen dozlara dayanmaktadır. Bununla birlikte, uygun olduğunda düşük başlatma dozları düşünülebilir.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Terapötik dozlar bireysel olarak ayarlandığından geriyatrik hastalarda özel doz önerileri gerekli değildir. Böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan az) yaşlı hastalarda dozajın ayarlanması önerilmektedir.

Hiponatremi riski taşıyan hastalarda sodyum düzeyleri yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde okskarbazepine, eslikarbazepine veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı Duyarlılık

Pazarlama sonrası dönemde; deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem dahil olmak üzere Tip I (erken tip) aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anaflaksi vakaları bildirilmiştir. TRİLEPTAL'in ilk ya da takip eden dozlarını aldıktan sonra, hastalarda larinks, glottis, dudaklar ve göz kapaklarını kapsayan anjiyoödem ve anaflaksi vakaları bildirilmiştir. Bir hastada TRİLEPTAL tedavisinden sonra bu reaksiyonlar geliştiği takdirde, ilaç tedavisi kesilmeli ve alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Karbamazepine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren hastaların % 25-30'unun TRİLEPTAL'e karşı da aşırı duyarlılık (örn. şiddetli cilt reaksiyonları) gösterebileceği bildirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Birden fazla organda ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları da dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, karbamazepine aşırı duyarlılık öyküsü olmayan hastalarda da görülebilir. Bu reaksiyonlar deriyi, karaciğeri, kan ve lenf sistemini ya da diğer organları, tek tek ya da bir sistemik reaksiyon bağlamında eş zamanlı olarak etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Genel olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bulgu ve belirtileri görüldüğü takdirde TRİLEPTAL tedavisi derhal kesilmelidir.

Cilt Üzerindeki Etkiler

TRİLEPTAL kullanan kişilerde, çok seyrek olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) (Lyell sendromu) ve multiform eritemi de içine alan ciddi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu durum hayatı tehdit edici ve çok seyrek olarak fatal olabileceğinden dolayı ciddi dermatolojik reaksiyon gösteren hastaların hastaneye yatırılmaları gerekebilir. TRİLEPTAL ile ilişkili vakalar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülmüştür. Başlangıca kadar geçen ortanca süre 19 gündür. TRİLEPTAL tekrarlayan şekilde verildiğinde ciddi cilt reaksiyonlarının nüks ettiği birkaç izole vaka bildirilmiştir. TRİLEPTAL ile cilt reaksiyonu gelişen hastalar acilen değerlendirilmeli ve döküntünün kesin olarak ilaçla ilgili olmadığı durumlar hariç TRİLEPTAL derhal kesilmelidir. Tedavinin kesilmesi durumunda, yoksunluk nöbetlerinden kaçınmak için TRİLEPTAL'in başka bir antiepileptik ilaç tedavisiyle değiştirilmesi düşünülmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu nedeniyle tedaviyi bırakan hastalarda TRİLEPTAL yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Farmakogenomik

Farklı İnsan Lökosit Antijeni (HLA) alellerinin yatkın hastalarda advers kütanöz reaksiyonlarla ilişkili bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar mevcuttur.

HLA-B*1502 ile ilişki

Han Çinlileri ve Tai kökenli hastalarda yürütülen retrospektif çalışmalarda karbamazepin ile ilişkili Stevens-Johnson sendromu (SJS) / toksik epidermal nekroliz (TEN) deri reaksiyonları ve bu hastalarda İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B*1502 alleli varlığı arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Okskarbazepinin kimyasal yapısı karbamazepininkine benzerdir ve HLA-B*1502 pozitif olan hastaların da okskarbazepin ile tedaviden sonra SJS/TEN için risk altında olmaları mümkündür. Okskarbazepin için böyle bir ilişkinin var olduğunu düşündüren bazı veriler vardır.

HLA-B*1502 alelinin sıklığı Han Çinlisi ve Tai popülasyonlarında yaklaşık % 10'dur. Mümkün olduğunca, bu bireyler, karbamazepin veya kimyasal olarak ilişkili bir etkin madde ile tedaviye başlamadan önce bu allel için taranmalıdır. Bu kökenden gelen hastalar HLA-B * 1502 alleli için test pozitif ise, faydaların risklerden fazla olduğu düşünülürse, okskarbazepin kullanılması düşünülmelidir.

Diğer Asyalı popülasyonlarda bu alel'in yaygınlığı nedeniyle (ör. Filipinler ve Malezya'da % 15'in üzerinde), risk popülasyonlarında HLA-B*1502 varlığının genetik olarak testi düşünülebilir.

HLA-B*1502 alelinin sıklığı Avrupa kökenli insanlarda, çeşitli Afrika popülasyonlarında, örneklenen Hispanik popülasyonlarda, Japonlarda ve Korelilerde ihmal edilebilir düzeydedir (< % 1).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Burada belirtilen alel sıklıkları, belirtilen popülasyonun söz konusu aleli taşıyan kromozomlarının yüzdesini ifade etmektedir, yani iki kromozomundan en az birinde alelin bir kopyasını taşıyan hastaların yüzdesi (yani, "taşıyıcı sıklığı") alel sıklığının yaklaşık olarak iki katıdır. Dolayısıyla SJS riski altındaki hastaların yüzdesi alel sıklığının neredeyse iki katıdır.

Soyları açısından genetik risk altında bulunan popülasyonlara ait hastalarda TRİLEPTAL tedavisine başlanmadan önce HLA-B*1502 alel varlığının tespit edilmesi için test yapılması düşünülmelidir. Faydaları risklerinden açık bir şekilde üstün olmadığı sürece HLA-B*1502 test sonucu pozitif çıkan hastalarda TRİLEPTAL kullanılmamalıdır. HLA-B*1502, SJS/toksik epidermal nekroz (TEN) ile ilişkili başka antiepileptik ilaçlar (AED) alan Çinli hastalarda SJS/TEN gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Dolayısıyla, alternatif tedavilerin aynı düzeyde kabul edilebilir olduğu durumlarda HLA-B*1502 pozitif hastalarda SJS/TEN ile ilişkilendirilen diğer ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

HLA-A*3101 alleli – Avrupa kökenli ve Japon popülasyonlar

HLA-A*3101'in, Avrupa kökenli ve Japon kişilerde SJS, TEN, Eozinofilinin eşlik ettiği ilaç döküntüsü (DRESS) veya daha az şiddetli akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) ve makülopapüler döküntü dahil karbamazepine bağlı kutanöz advers reaksiyonlar açısından artmış bir riskle ilişkili olduğunu düşündüren bazı veriler mevcuttur.

HLA-A*3101 allelinin sıklığı etnik popülasyonlar arasında büyük farklılık gösterir. HLA-A*3101 alleli Avrupa popülasyonlarında % 2 ila % 5 ve Japon popülasyonunda yaklaşık % 10'luk bir prevalansa sahiptir.

HLA-A*3101 allelinin varlığı; karbamazepine bağlı kutanöz reaksiyonlar için riski (çoğunluklu daha az şiddetli) genel popülasyondaki % 5'ten Avrupa kökenli gönüllülerde % 26,0'a artırırken yokluğu; riski % 5'ten % 3,8'e düşürmektedir.

HLA-A*3101 alleli – Diğer kökenler

Bu allelin sıklığının, % 5 ila % 12 içinde yer alan bazı istisnalarla Avustralya, Asya, Afrika ve Kuzey Amerika popülasyonlarının çoğunda % 5'den az olduğu öngörülmektedir. Güney Amerika (Arjantin ve Brezilya), Kuzey Amerika (ABD Navajo ve Sioux ve Mexico Sonora Seri) ve Güney Hindistan'da (Tamil Nadu) bazı etnik gruplarda % 15 üzerinde bir sıklık ve bu aynı bölgelerde diğer yerli etnik kökenlerde % 10 ve % 15 arasında bir sıklık hesaplanmıştır.

Allel sıklıkları popülasyonda belli bir alelli taşıyan kromozom yüzdesi anlamına gelir. Bir kişi her bir kromozomdan iki kopya taşıdığından, ancak SJS riskini artırmak için HLA-A*3101 allelinin bir kopyası bile yeterli olabileceğinden risk altındaki hasta yüzdesi allel sıklığının neredeyse iki katıdır.

Karbamazepin veya kimyasal açıdan ilişkili bileşikler ile tedaviye başlamadan önce HLA-A*3101 taraması için bir öneriyi destekleyen veriler kısıtlıdır.

Avrupa kökenli veya Japon kökenli hastaların HLA-A*3101 alleli için pozitif oldukları biliniyorsa, karbamazepin veya kimyasal açıdan ilişkili bileşiklerin kullanımı; faydaların risklerden fazla olduğu düşünülüyorsa dikkate alınabilir.

Genetik tarama sınırlaması

Genetik tarama sonuçları hiçbir zaman uygun klinik vijilans ve hasta yönetiminin yerine kullanılmamalıdır. HLA-B*1502 pozitif olan ve TRİLEPTAL tedavisi gören birçok Asyalı hastada SJS/TEN gelişmezken, herhangi bir etnik kökene mensup HLA-B*1502 negatif hastalarda SJS/TEN gelişebilmektedir. Benzer şekilde, HLA-A*3101 pozitif ve TRİLEPTAL tedavisi gören birçok hastada SJS, TEN, DRESS, AGEP veya makülopapüler deri döküntüsü gelişmezken,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56ZyNkak, URL: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

herhangi bir etnik kökene mensup HLA-A*3101 negatif hastalarda bu şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu şiddetli kütanöz advers reaksiyonların gelişimi veya bunlara bağlı morbiditede AED dozu, uyum, eşzamanlı ilaçlar, komorbiditeler ve dermatolojik takip düzeyi gibi diğer olası faktörlerin rolü incelenmemiştir.

Sağlık mesleği mensuplarına yönelik bilgi

HLA-B*1502 varlığının tespit edilmesi için test yapılması gerekiyorsa, yüksek çözünürlüklü "HLA-B*1502 genotipleme" tavsiye edilmektedir. Bir veya iki HLA-B*1502 aleli tespit edilirse, test sonucu pozitif; herhangi bir HLA-B*1502 aleli tespit edilmezse, test sonucu negatiftir. Aynı şekilde, HLA-A*3101 varlığının tespit edilmesi için test yapılması gerekiyorsa, yüksek çözünürlüklü "HLA-A*3101 genotipleme" tavsiye edilmektedir. Bir veya iki HLA-A*3101 aleli tespit edilirse, test sonucu pozitif; herhangi bir HLA-A*3101 aleli tespit edilmezse, test sonucu negatiftir.

Nöbetin ağırlaşması açısından risk

TRİLEPTAL ile nöbette ağırlaşma riski bildirilmiştir. Nöbetin ağırlaşması riski özelikle çocuklarda görülmekle birlikte yetişkinlerde de görülebilir. Nöbetin ağırlaşması durumunda TRİLEPTAL bırakılmalıdır.

Hiponatremi

TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 2,7'sinde genellikle asemptomatik olan ve tedavide ayarlama gerektirmeyen, 125 mmol/L altında serum sodyum düzeyleri gözlenmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler, TRİLEPTAL dozu azaltıldığında, kesildiğinde veya hasta ihtiyatlı bir şekilde tedavi edildiğinde (örn. sıvı alımının kısıtlanması) serum sodyum düzeylerinin normale doğru döndüğünü göstermektedir.

Düşük sodyum düzeyi ile ilişkili böbrek bozukluğu (örn. yetersiz ADH sekresyonu benzeri sendromu) olan veya eş zamanlı olarak sodyum seviyesini düşürücü ilaçlar ile (diüretikler, desmopressin gibi), aynı zamanda da NSAİ ilaçlar (indometazin gibi) ile tedavi gören hastalarda serum sodyum düzeyleri tedaviye başlamadan önce ölçülmelidir. Bunu takiben, sodyum seviyeleri yaklaşık 2 hafta sonra ölçülmelidir ve daha sonra tedavinin ilk 3 ayında her ay veya klinik açıdan gerektikçe ölçülmelidir. Bu risk faktörleri özellikle yaşlı hastalar için önemlidir.

TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastalar, sodyum seviyesini düşürücü ilaçlar almaya başladıklarında sodyum düzeylerinin aynı yaklaşımla izlenmesi gerekir. Genel olarak, TRİLEPTAL tedavisinde hiponatremiyi düşündüren klinik semptomlar ortaya çıkarsa (bkz. Bölüm 4.8), serum sodyum seviyesinin ölçülmesi düşünülebilir. Diğer hastaların serum sodyum seviyeleri rutin laboratuvar tetkiklerinin bir parçası olarak ölçülebilir.

Sıvı tutulmasının tespit edilmesi için, kalp yetersizliği ve sekonder kalp yetmezliği olan tüm hastaların vücut ağırlıkları düzenli olarak ölçülmelidir. Sıvı tutulması veya kardiyak durumun kötüleşmesi halinde serum sodyum seviyesi kontrol edilmelidir. Eğer hiponatremi görülürse, su kısıtlaması bu durumda alınabilecek önemli bir önlemdir. Okskarbazepin çok nadiren kalpte iletiyi bozabildiğinden daha önceden iletim bozukluğu olan hastalar (AV-blok, aritmi v.s.) dikkatle izlenmelidir.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm okskarbazepinin bir advers reaksiyonudur ("yaygın olmayan'' sıklıkta, bkz. Bölüm 4.8). Çocukların doğumdan sonra gelişiminde tiroid hormonlarının önemi düşünüldüğünde, pediatrik yaş grubunda TRİLEPTAL tedavisi sırasında tiroid fonksiyonu takibi önerilmektedir

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Karaciğer Fonksiyonu

Çok seyrek olarak hepatit vakaları bildirilmiş olup; bu vakaların çoğu düzelmiştir. Hepatitten şüphelenilmesi halinde karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli ve TRİLEPTAL tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Şiddetli hepatik yetmezliği olan hastaların tedavisi sırasında dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Böbrek fonksiyonu

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar (30 mL/dakikadan düşük kreatinin klerensi), TRİLEPTAL tedavisi sırasında özellikle başlangıç dozu ve dozda yukarı titrasyon açısından dikkat gösterilmelidir. MHD'nin plazma düzeyinin takibi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Hematolojik etkiler

Pazarlama sonrası dönemde, TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak agranülositoz, aplastik anemi ve pansitopeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Önemli düzeyde kemik iliği depresyonu geliştiğini düşündüren kanıtlar oluştuğu takdirde ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

İntihar Düşüncesi ve Davranışı

Birçok endikasyonda antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı görüldüğü bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlarla yapılmış randomize, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, hastalarda intihar düşüncesi ve davranışında düşük oranda artan bir risk göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler okskarbazepin için artmış risk olasılığını dışlamamaktadır.

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışının belirtileri açısından izlenmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Hastalara (ve hastaların bakıcılarına) intihar düşüncesi veya davranışı belirtilerinin ortaya çıkması halinde tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Etkileşimler

Hormonal Kontraseptifler

Doğurganlık yaşında olan kadın hastalara, hormonal kontraseptifler ile birlikte TRİLEPTAL kullanımının bu tip kontraseptiflerin etkisini azaltacağı bildirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5). TRİLEPTAL kullanırken, ek olarak hormon içermeyen kontraseptif yöntemlerin kullanımı tavsiye edilir.

Alkol

Sedatif etkinin artma olasılığı nedeniyle TRİLEPTAL tedavisi ile birlikte alkol alındığında dikkatli olunmalıdır.

İlaç kesilmesi etkisi

Diğer bütün antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, nöbet sıklığındaki artış olasılığını azaltmak için TRİLEPTAL kademeli bir şekilde azaltılarak kesilmelidir.

Plazma düzeylerinin takibi

Okskarbazepinin plazma düzeyleri ve dozaj ve plazma düzeyleri ile klinik etkililik veya tolerabilite arasındaki korelasyonlar zayıf olmasına rağmen plazma düzeylerinin takibi uyumsuzluğu ekarte etmek amacıyla aşağıdaki durumlarda veya MHD klirensinde bir değişikliğin bekleneceği aşağıdakileri içeren durumlarda faydalı olabilir:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- Böbrek fonksiyonunda değişiklikler (bkz. Bölüm 4.2).
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6 ve 5)
- Karaciğer enzimi indükleyici ilaçların eşzamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Enzim inhibisyonu

Okskarbazepin ve MHD CYP2C19'u inhibe eder. Bu nedenle yüksek dozlarda TRİLEPTAL başlıca CYP2C19 ile metabolize olan tıbbi ürünlerle (örn. fenitoin) birlikte uygulandığında etkileşimler artabilir. Fenitoin plazma düzeyleri, TRİLEPTAL 1.200 mg/gün üzerindeki dozlarda verildiğinde % 40 artar (diğer antikonvülzanlarla bulguların özetlendiği aşağıdaki tabloyu inceleyiniz). Bu durumda, birlikte uygulanan fenitoinde azaltma gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Enzim indüksiyonu

Okskarbazepin ve onun farmakolojik olarak aktif metaboliti (monohidroksi türevi, MHD), *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda, immünosupresanlar (örn. siklosporin, takrolimus), oral kontraseptifler (aşağıya bakınız) ve bu tıbbi ürünlerin daha düşük plazma konsantrasyonu (diğer antiepileptik tıbbi ürünler ile sonuçların özetlendiği aşağıdaki tabloya bakınız) ile sonuçlanan diğer bazı antiepileptik tıbbi ürünler (örn. karbamazepin) dahil çok sayıda ilacın metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 enzimleri CYP3A4 ve CYP3A5'in zayıf indükleyicilerdir.

In vitro ortamda, okskarbazepin ve MHD, UDP-glukuronil transferazların zayıf indükleyicisidir (bu ailede spesifik enzimler üzerindeki etkiler bilinmemektedir). Bu nedenle, *in vivo* okskarbazepin ve MHD, esas olarak UDP-glukuronil transferazlar yoluyla olan konjugasyon aracılığıyla elimine edilen tıbbi ürünlerin metabolizması üzerinde küçük bir indükleyici etkiye sahip olabilir. TRİLEPTAL ile tedaviye başlanırken veya doz değiştirilirken, yeni indüksiyon seviyesine ulaşmak 2 ila 3 hafta sürebilir.

TRİLEPTAL tedavisinin kesilmesi durumunda, eşlik eden ilaçların dozunun azaltılması gerekebilir ve buna klinik izlem ve/veya plazma seviyesi izlemi ile karar verilmelidir. İlacın kesilmesinden sonraki 2 ila 3 hafta içinde indüksiyonun kademeli olarak azalması muhtemeldir.

Hormonal Kontraseptifler

TRİLEPTAL'in oral kontraseptiflerin iki bileşeni olan etinilestradiol (EE) ve levonorgestreli (LNG) etkilediği gösterilmiştir. EE ve LNG'nin ortalama EAA değerleri sırasıyla, % 48-52 ve % 32-52 oranında azalmıştır. Diğer oral veya implant kontraseptiflerle çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, TRİLEPTAL'in hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanımı bu kontraseptifleri etkisiz kılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Antiepileptik ve Enzim İndükleyici İlaçlar

TRİLEPTAL ve diğer antiepileptik ilaçların arasındaki potansiyel etkileşimler klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu etkileşimlerin ortalama EAA ve C_{min} üzerindeki etkileri aşağıda özetlenmiştir:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

TRİLEPTAL ile antiepileptik tıbbi ürün etkileşimlerinin özeti

Antiepileptik İlaçlar Birlikte kullanılan ilaçlar	TRİLEPTAL'in Antiepileptik İlaç Üzerine Etkisi Konsantrasyon	Antiepileptik İlacın MHD Üzerine Etkisi Konsantrasyon
Karbamazepin	% 0-22 azalma (% 30 karbamazepin-epoksit artışı)	% 40 azalma
Klobazam	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Felbamat	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Fenobarbital	% 14 -15 artış	% 30 - 31 azalma
Fenitoin	% 0 - 40 artış	% 29 - 35 azalma
Valproik asit	Etkisi yok	% 0 -18 azalma
Lamotrijin	Etkisi yok	Etkisi yok

Günde 1.200 mg'ın üstündeki dozlarda kullanılan okskarbazepin, birlikte kullanılan fenitoinin plazma düzeylerini yaklaşık % 40 arttırdığından fenitoin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). Fenobarbital ile birlikte okskarbazepin kullanıldığında fenobarbital düzeyinde az bir artış (% 15) gözlenir.

Güçlü sitokrom P450 enzimi ve/veya UGT indükleyicilerinin (yani, rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbiton) yetişkinlerde MHD plazma/serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (% 29-49); 4 ila 12 yaşındaki çocuklarda MHD klirensi monoterapiye kıyasla üç enzim indükleyici antiepileptik tıbbi üründen biri verildiğinde yaklaşık % 35 artmıştır. TRİLEPTAL ve lamotrijinin eşzamanlı tedavisi, advers olaylar (bulantı, uyku hali, sersemlik hali ve baş ağrısı) riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. TRİLEPTAL ile eşzamanlı olarak bir veya birkaç antiepileptik tıbbi ürün verildiğinde, başta lamotrijin ile birlikte tedavi edilen pediatrik hastalar olmak üzere, vaka bazında dikkatli bir doz ayarlaması ve/veya plazma seviyesi takibi göz önünde bulundurulabilir.

Okskarbazepin ile oto-indüksiyon gözlenmemiştir.

Kalsiyum Antagonistleri

Tekrarlanan şekilde TRİLEPTAL ile birlikte uygulamalar sonrası, felodipinin EAA değerleri % 28 azalmıştır. Bununla birlikte, plazma düzeyleri önerilen terapötik aralıkta kalmıştır.

Diğer yandan, verapamil, MHD'nin plazma düzeylerinde % 20 düşüşe neden olmuştur. MHD'nin plazma düzeylerinde meydana gelen bu düşüşün klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemektedir.

Diğer İlaç Etkileşimleri

Simetidin, eritromisin, viloksazin, varfarin ve dekstropropoksifenin MHD farmakokinetiği üzerinde etkileri yoktur.

Okskarbazepin ve MAOİ'ler arasındaki etkileşim, oksikarbazepinin trisiklik antidepresanlara olan yapısal benzerliği nedeni ile teorik olarak mümkündür.

Trisiklik antidepresan tedavisi gören hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiştir ve klinik açıdan anlamlı etkileşimler gözlenmemiştir.

Viloksazin MHD'nin plazma seviyelerinde küçük değişiklikler meydana getirmiştir (birlikte uygulamanın tekrarlandığında yaklaşık % 10 artış).

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1JQ3NRSHY3Q3NRRQ83SQk0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Lityum ve okskarbazepin kombinasyonu artmış nörotoksisiteye neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Fakat 4 ila 12 yaşındaki çocuklarda enzim indükleyen antiepileptik ilaçların MHD klirensi üzerindeki etkisini değerlendiren farmakokinetik analizinin sonucu, Bölüm 4.5'te "Antiepileptik ve Enzim İndükleyici İlaçlar" bölümünde sunulmaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara TRİLEPTAL ile tedavi sırasında etkililiği yüksek bir doğum kontrolü (tercihen hormonal olmayan; örn., rahim içi implantlar) kullanmaları tavsiye edilmelidir. TRİLEPTAL etinilöstradiol ve levonorgestrel içeren oral doğum kontrol ilaçlarının terapötik etkisinde bir başarısızlığa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi:

Epilepsi ve genel olarak antiepileptik tıbbi ürünlerle ilişkili risk:
Tedavi edilen popülasyonda, bilhassa valproatı da içeren politerapide olmak üzere politerapi ile malformasyonlarda bir artış not edilmiştir.
Ayrıca, hastalıkta alevlenme hem anne hem de fetüs için zararlı olduğundan etkili anti-epileptik tedavi kesilmemelidir.

Okskarbazepin ile ilişkili riskler:
Gebe kadınlara ilişkin makul veri bulunmaktadır (300-1000 gebelik sonucu).
Bununla birlikte konjenital malformasyon ile ilişkili okskarbazepine dair veri sınırlıdır. Genel popülasyonda gözlenen oranla (% 2-3) kıyaslandığında TRİLEPTAL ile toplam malformasyon oranında bir artış söz konusu değildir. Bununla birlikte, mevcut verilerle orta düzeyde bir teratojenik risk tamamen dışlanamaz. Anne karnında okskarbazepine maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riskine ilişkin çalışma sonuçları çelişkilidir ve risk dışlanamaz.

Bu veriler dikkate alınarak:

- TRİLEPTAL kullanan kadınlar gebe kalırsa veya gebe kalma planları varsa, bu ürünün kullanımı yeniden dikkatlice değerlendirilmelidir. Minimum etkili doz verilmeli ve mümkün olduğunda en azından gebeliğin ilk üç ayı sırasında monoterapi tercih edilmelidir. Kombinasyon tedavileri ile tedavi edilen kadınların çocuklarında konjenital anomalilik potansiyeli, monoterapi görenlere göre daha fazladır.
- Gebelik sırasında hastalıkta alevlenme hem anne hem de fetüs için zararlı olduğundan etkili anti-epileptik tedavi kesilmemelidir.

TRİLEPTAL kesinlikle gerekli olmadıkça (sadece faydasının fötusun karşı karşıya olduğu potansiyel riski göze alınır kıldığı) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İzleme ve önleme

Antiepileptik ilaçlar, folik asit eksikliğine, bu eksiklik ise tedavi edilen epileptik kadınların çocuklarında doğum kusurlarının artmasına yol açabilir. Bu nedenle hamilelikten önce veya hamilelik sırasında folik asit desteği önerilir. Bu takviyenin etkinliği kanıtlanmadığından, ek folik asit tedavisi alan kadınlar için bile spesifik bir antenatal tanı önerilmelidir.

Gebelik esnasındaki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak okskarbazepinin aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevinin (MHD) plazma seviyeleri gebelik boyunca giderek azalabilir. Gebelik döneminde TRİLEPTAL tedavisi gören kadınlardaki klinik yanıtın dikkatlice gözlenmesi önerilir. MHD plazma seviyelerindeki değişiklikler, gebelik boyunca yeterli nöbet kontrolünün sağlandığından emin olmak için dikkatle gözlenmelidir. Özellikle gebelik döneminde ilacın kullanımının arttığı durumlarda doğum sonrası MHD plazma seviyelerinin izlenmesi de düşünülebilir.

Yenidoğan bebekler

Hepatik indüktör antiepileptik ilaç kullanan annelerin yenidoğan çocuklarında kanama bozuklukları bildirildiğinden, önlem olarak, gebeliğin son birkaç haftasında anneye ve doğum sonrasında yenidoğana koruyucu önlem olarak K_1 vitamini uygulanmalıdır.

Okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) plasentayı geçer. Bir vakada, yenidoğan ve annedeki plazma MHD konsantrasyonları benzer bulunmuştur.

Laktasyon Dönemi:

Okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) anne sütüne geçer. Sınırlı veriler, anne sütüyle beslenen bebeklerin MHD plazma konsantrasyonlarının, anne MHD plazma konsantrasyonunun yaklaşık % 5'ine karşılık gelen 0,2-0,8 µg/ml olduğunu göstermektedir. Maruziyet düşük gibi görünse de, bebeğe yönelik risk dışlanamaz. Bu nedenle, TRİLEPTAL kullanımı sırasında emzirip emzirmemeye ilişkin karar verirken, hem emzirmenin yararı hem de bebekte potansiyel yan etki riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bebek, anne sütü ile besleniyorsa uyku hali, yetersiz kilo alma gibi advers etkiler açısından izlenmelidir.

Üreme Yeteneği / Fertilite:

İnsanlarda fertiliteye ilişkin veri bulunmamaktadır.

Sıçanlarda, her iki cinsiyette de fertilite güvenlilik marjının olmadığı 150 mg/kg/güne varan oral dozlarda okskarbazepinden etkilenmemiştir. Bununla birlikte insandakine benzer dozlarda MHD için dişi hayvanlarda östrus siklusunda bozulma ve azalmış sayıda korpus luteum, implantasyon ve canlı embriyo gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRİLEPTAL'in araç ve makine kullanımı üzerinde orta düzeyde etkisi vardır. TRİLEPTAL ile özellikle tedavinin başlangıcında ve dozda ayarlama yapıldığında (titrasyon fazı sırasında daha sık) baş dönmesi, somnolans, ataksi, diplopi, bulanık görme, görme bozuklukları, hiponatremi ve azalmış bilinç düzeyi gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (İstenmeyen etkilerin tam listesi için bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hastaların % 10'undan fazlasında bildirilen en yaygın istenmeyen etkiler; uyuklama hali, baş ağrısı, sersemlik, diplopi, mide bulantısı, kusma ve yorgunluktur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Güvenlilik profili klinik çalışmalarda TRİLEPTAL ile ilişkili olarak değerlendirilen advers olaylara dayanır. Ayrıca, anlaşmalı hasta programlarında ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen, klinik olarak anlamlı advers olay bildirimleri dikkate alınmıştır.

Klinik çalışmalardaki istenmeyen ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelidir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, istenmeyen ilaç reaksiyonları en sık görülen reaksiyon ilk önce olacak şekilde sıklığa göre sıralanır. Her bir sıklık gruplandırması içinde istenmeyen ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre sunulur. Ayrıca, her bir istenmeyen ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisi şu dönüşümü temel alır (CIOMS III):

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) çok seyrek (< 1/10.000)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni

Seyrek: Kemik iliği depresyonu, aplastik anemi, agranülositoz, pansitopeni, nötropeni.

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık[#]

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Kilo alımı

Yaygın olmayan: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiponatremi[†]

Seyrek: Letarji, bulantı, sersemlik hali, serum (kan) ozmolalitesinde azalma, kusma, baş ağrısı, konfüzyonel durum gibi bulgu ve belirtilerin veya diğer nörolojik bulgu ve belirtilerin eşlik ettiği yetersiz ADH salınımı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon (örn. Sinirlilik), duygudurum değişkenliği, konfüzyonel durum, depresyon, apati

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuklama hali, baş ağrısı, sersemlik

Yaygın: Ataksi, dikkat güçlüğü, nistagmus, tremor, amnezi, konuşma bozuklukları (dizartri dahil); TRİLEPTAL dozu yükseltilirken daha sık.

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Diplopi

Yaygın: Bulanık görme, görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Atriyoventriküler blok, aritmi

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma, bulantı

Yaygın: Diyare, karın ağrısı, konstipasyon

Çok seyrek: Pankreatit ve/veya lipaz ve/veya amilazda artış

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne, alopesi, döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker

Seyrek: Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Döküntüsü (DRESS), Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis (AGEP).

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), anjiyoödem, eritema multiforme (bkz. Bölüm 4.4).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Uzun süreli TRİLEPTAL tedavisi görmekte olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kemik kırılmaları bildirilmiştir. TRİLEPTAL'in hangi mekanizmayla kemik metabolizmasını etkilediği henüz tanımlanmamıştır.

Çok seyrek: Sistemik lupus eritematozus

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış, kan alkalen fosfataz seviyesinde artış.

Seyrek: T4'te azalma (klinik anlamı net değildir).

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Düşme

Seçili advers reaksiyonların tarifi

Döküntü, ateş gibi özellikler ile karakterize aşırı duyarlılık (çoklu organ aşırı duyarlılığı dahil). Kan ve lenfatik sistem (örn. eozinofili, trombositopeni, lökopeni, lenfadenopati, splenomegali), karaciğer (örn. hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu testleri), kaslar ve eklemler (örn. eklem şişliği, kas ağrısı, eklem ağrısı), sinir sistemi (örn. hepatik ensefalopati), böbrekler (örn. böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit, proteinüri), akciğerler (örn. pulmoner ödem, astım, bronkospazmlar, interstisyel akciğer hastalığı, dispne), anjiyoödem gibi başka organlar ve sistemler etkilenebilir.

† TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastaların % 2,7'si kadarında yaygın sıklıkla 125 mmol/l'nin altında serum sodyum düzeyleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Çoğu durumda hiponatremi asemptomatiktir ve tedavide ayarlama gerektirmez,

Çok seyrek olarak, hiponatremi nöbetler, ensefalopati, azalmış bilinç düzeyi, kafa karışıklığı (ilave istenmeyen etkiler için ayrıca bkz. Sinir sistemi hastalıkları), görme bozuklukları (örn. bulanık görme), hipotiroidizm, kusma ve bulantı gibi işaret ve semptomlarla ilişkilendirilir. Düşük serum

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Zm1Xak1U03NRSHY3O3NRBG83S2k0 ; Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

sodyum düzeyleri genellikle TRİLEPTAL ile tedavinin ilk 3 ayı sırasında görülmüştür ancak ilk < 125 mmol/l serum sodyum düzeyini tedavi başladıktan 1 yıldan daha uzun süre sonra geliştiren hastalar da olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Genel olarak çocuklardaki güvenlilik profilinin, yetişkin popülasyonda gözlenen profile benzer olduğu belirlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Çok az olarak bildirilen doz aşımı vakalarında en fazla alınan doz yaklaşık 48.000 mg'dır.

Semptomlar:

Elektrolit ve sıvı dengesi bozuklukları: Hiponatremi

Göz bozuklukları: Diplopi, miyozis, bulanık görme

Gastrointestinal bozukluklar: Bulantı, kusma, hiperkinezi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi sorunları: Yorgunluk

Tetkikler: Solunum hızında azalma, QTc uzaması

Sinir sistemi bozuklukları: Sersemlik ve somnolans, baş dönmesi, ataksi, nistagmus, titreme, koordinasyonda bozukluk (anormal koordinasyon), konvülziyon, baş ağrısı, koma, bilinç kaybı, diskinezi

Psikiyatrik bozukluklar: Saldırganlık, ajitasyon, konfüzyonel durum

Vasküler bozukluklar: Hipotansiyon

Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar: Dispne

Kontrol:

Özel bir antidot yoktur. Uygun biçimde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İlaç, gastrik lavaj ve/veya aktif karbon uygulamak suretiyle inaktive edilerek uzaklaştırılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, karboksamid türevleri

ATC kodu: N03AF02

Hareket mekanizması

Okskarbazepinin başlıca farmakolojik aktivitesi, metaboliti olan monohidroksi türevi (MHD) ile kendini gösterir (bkz. Bölüm 5.2). Okskarbazepin ve MHD'nin etki mekanizması başlıca, voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesine ve böylelikle aşırı uyarılmış nöral membranların stabilizasyonu, tekrarlayan nöronal ateşlemenin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılmasını

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Zelx2aklUO2NRSHY3Q3NRRG83S2k0 , Belge Teslim Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

azaltmaya dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca, artmış potasyum iletimi ve yüksek-voltaj ile aktive edilen kalsiyum kanallarının modülasyonu da, ilacın antikonvülsan etkilerine katkıda bulunabilir. Beyindeki nörotransmitter veya modülator reseptör bölgeleri ile anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Hayvan modellerinde, okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) kuvvetli ve etkili antikonvülsanlardır. Kemiricileri yaygın tonik-klonik ve daha az derecede olmak üzere klonik nöbetlere karşı korumuştur ve aluminyum implantlı Rhesus maymunlarında kronik olarak tekrarlayan kısmi nöbetlerin sıklığını azaltmış veya ortadan kaldırmıştır. Fareler veya sıçanlar, sırası ile 5 gün veya 4 hafta okskarbazepin veya MHD ile tedavi edildiğinde tonik-klonik nöbetlere karşı tolerans (antikonvülsif etkinliğin azalması) gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hindistan'da prospektif, açık etiketli, çok merkezli, karşılaştırmalı olmayan, 24 haftalık gözlemsel pazarlama sonrası bir çalışma yürütülmüştür. 816 hastadan oluşan bir çalışma popülasyonunda, genel tonik-klonik nöbetleri (ikincil veya birincil) olan 256 pediatrik hasta (1 ay ila 19 yaş) okskarbazepin monoterapisi ile tedavi edilmiştir. 6 yaşın üzerindeki tüm hastalar için başlangıç okskarbazepin dozu, 2 bölünmüş doz halinde verilen 8-10 mg/kg/gün olmuştur. 1 aydan 6 yaşına kadar olan 27 olguda başlangıç dozu için doz aralığı 4,62-27,27 mg/kg/gün ve 4,29-30,00 mg/kg/gün idame dozu şeklinde olmuştur. Birincil sonlanım noktası 24. haftada başlangıçtan nöbet sıklığında azalma olarak belirlenmiştir. 1 aylıktan 6 yaşa kadar (n=27) nöbet sayısı 1'den [aralık] [1-12] 0'a [0-2] değişmiştir. 7 ila 12 yaş (n=77) yaş grubunda sıklık 1'den [1-22] 0'a [0-1], 13-19 yaş grubunda (n=152) ise sıklık 1'den [1-32] 0'a [0-3] değişmiştir. Pediatrik hastalarda spesifik bir güvenlik kaygısı tespit edilmemiştir. 6 yaşın altındaki çocuklara ilişkin çalışmadan elde edilen, fayda/riski destekleyen veriler kesin değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, güvenlilik ve etkililik yeterince gösterilmediğinden 6 yaşın altındaki çocuklarda okskarbazepin kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

1 ay ila < 17 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda iki randomize, değerlendirme uzmanının körlendiği, doz kontrollü etkililik çalışması (Çalışma 2339 ve Çalışma 2340) yürütülmüştür (6 ila < 17 yaş arasında n=31 hasta; < 6 yaşında n=189 hasta). Buna ilave olarak, çocukların kaydedildiği bir dizi açık etiketli çalışma da yürütülmüştür. Genel olarak, okskarbazepinin küçük çocuklardaki (< 6 yaş) güvenlilik profili, daha büyük çocuklardaki (≥ 6 yaş) profile benzer olmuştur. Diğer yandan, küçük çocuklarda (< 4 yaş) ve daha büyük çocuklarda (≥ 4 yaş) yapılan bazı çalışmalarda, konvülsiyonların (% 7,9'a karşılık % 1,0) ve status epileptikusun (% 5'e karşılık % 1) olduğu hastaların oranında ≥ 5 katlık bir farklılık gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

TRİLEPTAL oral olarak alındıktan sonra, okskarbazepin tamamen emilir ve geniş ölçüde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevine (MHD) metabolize edilir.

Açlık koşulları altında sağlıklı erkek gönüllüler 600 mg'lık tek doz TRİLEPTAL uygulamasından sonra MHD'nin ortalama C_{maks} değeri 34 µmol/l ve ilacın medyan t_{maks} 4,5 saattir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: DZW6ZmrXbkuVQ3NRSHY3b2BRG34S2k0 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İnsanda ilaç kütle dengelenmesinin tespit edildiği bir çalışmada plazmadaki toplam radyoaktivitenin sadece % 2' si değişmemiş okskarbazepine, yaklaşık % 70' i MHD ve kalanı hızla atılan minör sekonder metabolitlerine atfedilebilir.

Yiyeceğin, okskarbazepinin emilim hızına ve derecesine herhangi bir etkisi yoktur. Dolayısıyla, TRİLEPTAL yiyecek ile birlikte veya aç karnına alınabilir.

Dağılım:

MHD'nin görünür dağılım hacmi 49 litredir.

MHD'nin yaklaşık % 40'ı başlıca albümine olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Bağlanma, terapötik aralık içindeki serum konsantrasyonundan bağımsızdır. Okskarbazepin ve MHD alfa-1-asit glikoproteine bağlanmaz.

Okskarbazepin ve MHD plasentaya geçer. Neonatal ve maternal plazma MHD konsantrasyonları bir vakada benzerdir.

Biyotransformasyon:

Okskarbazepin, karaciğerde sitosolik enzimler vasıtasıyla, TRİLEPTAL' in başlıca farmakolojik etkisinden sorumlu olan MHD'ye hızla indirgenir. MHD daha sonra glukuronik asitle konjugasyon oluşturmak suretiyle metabolize edilir. Az bir miktar (dozun % 4'ü) farmakolojik olarak aktif olmayan metabolitine (10, 11-dihidroksi türevi, DHD) okside olur.

Eliminasyon:

Okskarbazepin, vücuttan çoğunlukla metabolitleri (başlıca böbreklerden atılan) şeklinde, başlıca böbrek yoluyla atılır. %1'den daha az bir kısmı değişmemiş okskarbazepin olmak üzere, dozun % 95' inden daha fazlası idrarda bulunur. Alınan dozun % 4'ten daha az bir kısmı feçese atılır. Dozun yaklaşık % 80'i, MHD nin glukuronidleri (% 49) veya değişmemiş MHD (% 27) şeklinde, idrarla atılır. İdrarla atılan dozun yaklaşık % 3'ü aktif olmayan DHD ve % 13'ü okskarbazepinin konjugatlarıdır.

Okskarbazepin plazmadan hızlı bir şekilde elimine edilir. Görünür yarılanma ömrü 1,3 ve 2,3 saat arasındadır. MHD nin ortalama plazma yarılanma ömrü ise 9,3 ± 1,8 saattir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

TRİLEPTAL hastalara günde iki defa verildiği zaman MHD'nin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 2-3 gün içinde ulaşılır. Kararlı durumda, MHD'nin farmakokinetiği lineerdir ve günde 300 ila 2400 mg doz aralığında doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

TRİLEPTAL'in farmakokinetiği 10-60 mg/kg/gün doz aralığında TRİLEPTAL alan pediyatrik hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kiloya göre düzeltilmiş MHD klirensi yaşın ve kilonun yetişkilerdekine yaklaşan oranlarda artmasıyla birlikte azalır. 4 ila 12 yaşındaki çocuklarda ortalama kiloya göre düzeltilmiş klirens yetişkinlerdekinden yaklaşık % 40 daha fazladır. Bu nedenle, bu çocuklarda MHD maruziyetinin benzer kiloya göre düzeltilmiş dozla tedavi edildiklerinde yetişkinlerdekinin yaklaşık üçte ikisi olması beklenmektedir. 13 yaş ve üzerindeki hastalar için kilo arttıkça kiloya göre düzeltilmiş MHD klirensinin yetişkinlerdekine erişmesi beklenmektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Geriyatrik hastalar:

60-82 yaşlarındaki sağlıklı gönüllülerde TRİLEPTAL'in tek doz (300 mg) ve çoklu dozlarda (600 mg/gün) verilmesini takiben, MHD'nin en yüksek plazma konsantrasyonları ve EAA değerleri daha genç (18-32 yaş) gönüllülerdekinden % 30 - % 60 daha yüksektir. Genç ve yaşlı gönüllülerde kreatinin klirenslerindeki kıyaslamalar, kreatinin klirensinde yaşa bağlı azalmalardan dolayı fark göstermiştir. Terapötik dozlar kişisel olarak ayarlandığından özel doz ayarlamaları gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

MHD'nin böbrek klirensi ile ilacı alanın kreatinin klirensi arasında doğrusal korelasyon vardır. Böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi 30 ml / dakikadan az) hastalarda TRİLEPTAL tek dozda 300 mg verildiği zaman MHD'nin eliminasyon yarılanma ömrü, normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlere (10 saat) kıyasla EAA'da iki kat artışla % 60-90 (16 ila 19 saat) uzamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Sağlıklı gönüllüler ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda 900 mg oral tek dozdan sonra okskarbazepin ve MHD'nin farmakokinetiği ve metabolizması değerlendirilmiştir. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği okskarbazepin ve MHD'nin farmakokinetiğini etkilememiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TRİLEPTAL ile klinik deneyim yoktur.

Gebelik:

Gebelik esnasındaki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak okskarbazepinin aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevinin (MHD) plazma seviyeleri gebelik boyunca giderek düşebilir. (bkz. Bölüm 4.6)

Cinsiyet:

Çocuklarda, erişkinlerde ve yaşlılarda cinsiyetle ile ilgili farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, okskarbazepin ve farmakolojik aktif metaboliti (MHD) ile yapılan tekrarlayan doz toksisite, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite çalışmalarına dayanarak, insanlar için özel bir hasar riski oluşturmadığını göstermiştir. Tekrarlanan doz toksisitesi sıçan çalışmalarında nefrotoksisite kanıtı kaydedilirken köpek veya fare çalışmalarında bu tür bir bulgu söz konusu olmamıştır.

İmmünotoksisite

Farelerde yapılan immünostimülasyon testleri MHD'nin (ve daha az miktarda okskarbazepinin) gecikmiş tipte aşırı duyarlılığı indükleyebildiğini göstermiştir.

Mutajenisite

Okskarbazepin beş bakteriyel suştan birinde metabolik aktivasyon yokluğunda *in vitro* bir Ames testinde mutasyon sıklığını arttırmıştır. Okskarbazepin ve MHD metabolik aktivasyon yokluğunda *in vitro* Çin hamster overi analizinde kromozomal anomali ve/veya poliploidide artışlar üretmiştir. MHD Ames testinde negatif çıkmış olup, V79 Çin hamster hücrelerinde *in vitro* okskarbazepin veya MHD ile mutajenik veya klastojenik aktivite tespit edilmemiştir. Okskarbazepin ve MHD'nin her ikisi de *in vivo* sıçan kemik iliği analizinde klastojenik veya anöjenik etkiler (mikronukleus oluşumu) açısından negatif bulunmuştur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Karsinojenisite

Karsinojenisite çalışmalarında, tedavi edilen hayvanlarda karaciğer (sıçan ve farelerde), testis tümörlerine ve dişi genital kanal granüler hücresi (sıçan) tümorlerinde artışa sebep olmuştur. Karaciğer tümörlerinin oluşumu, TRİLEPTAL verilen sıçan ve farelerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlanabilir. TRİLEPTAL ile tedavi edilen hastalarda tamamen dışlanmasa da indüksiyon etkisi ya zayıftır ya da mevcut değildir. Testis tümörleri, lüteinleştirici hormon konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak oluşmuş olabilir. İnsanlarda bu artışların olmaması nedeniyle, bu tümörlerin klinik geçerliliğinin olmadığı düşünülmektedir. Sıçanda MHD ile yapılan bir karsinogenez çalışmasında, dişi genital kanalda (serviks ve vajina) granüler hücre tümörlerinin sıklığında doza bağlı artış kaydedilmiştir. Bu tümörlerin gelişimi için mekanizma tamamen aydınlatılmamış olmakla birlikte, sıçana özgü artmış östradiol düzeyleriyle ilişkili olabilir. Bu tümörlerin klinik ilgisi belirsizdir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda, her iki cinsiyette fertilite, güvenlik marjının olmadığı 150 mg/kg/güne varan oral dozlarda okskarbazepinden etkilenmemiştir. İnsanlardakine benzer dozlarda MHD için dişi hayvanlarda östroz döngüde kesinti ve azalmış korpora lutea, tutunma ve canlı embriyo sayısı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Kemirgenlerde ve tavşanlarda standart üreme toksisitesi çalışmaları embriyo-fetal mortalite insidansında artışlar ve/veya maternal açıdan toksik doz düzeylerinde dölün antenatal ve/veya postnatal büyümesinde bir miktar gecikme gibi etkiler ortaya koymuştur. Yine maternal toksisiteye neden olmuş dozlarda ya okskarbazepin ya da MHD ile yürütülmüş sekiz embriyo-fetal toksisite çalışmasından birinde sıçan fetal malformasyonlarında bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal susuz silika

Krospovidon

Hipromelloz

Magnezyum stearat

Mikrokristal selüloz

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 8000

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında muhafaza edilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 10 tablet içeren PVC/PE/PVDC'den oluşan blister şeritler içinde ambalajlanır ve 50 tablet içeren karton kutularda sunulur.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

101/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.01.1997

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

……

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXak1UQ3NRSHY3Q3NRRG83S3k0 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys