

Trileptal 600 mg Film Tablet

FORMÜLÜ

Bir tablet 600 mg okskarbazepin içerir.
Yardımcı maddeler: sarı demir oksit ve titan dioksit.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik Özellikleri

Okskarbazepinin başlıca farmakolojik aktivitesi, metaboliti monohidroksi türevi (MHD) ile kendini gösterir. Okskarbazepin ve MHD'nin etki mekanizmasının başlıca, voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesine ve böylelikle aşırı uyarılmış nöronal membranların stabilizasyonu, ardaşık nöronal ateşlemenin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılmasını azaltmaya dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca, artmış potasyum iletimi ve yüksek-voltaj ile aktive edilen kalsiyum kanallarının modülasyonu, ilaçların antikonvülsan etkilerine yardım edebilir. Beyindeki nörotransmitter veya modülatör reseptör bölgeleri ile anlamlı etkileşimler bulunmamıştır.

Farmakokinetik özellikleri

Emilim

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

Sağlıklı erkek gönüllülere aç karnına tek doz 600 mg Trileptal verildikten sonra, MHD' nin ortalama C_{max} değeri 34 $\mu\text{mol/L}$ (medyan t_{max} : 4.5 saat) bulunmuştur.

İnsanda kütle eşitliğinin 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, Trileptal yiyecek ile birlikte veya yiyecek olmaksızın alınabilir.

Dağılım

MHD nin görünür dağılım hacmi 49 litredir.

MHD nin yaklaşık % 40' i başlıca albümin olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Bağlanma terapötik olarak ilgili aralık içindeki serum konsantrasyonundan bağımsızdır. Okskarbazepin ve MHD alfa-1-asit glikoproteine bağlanmaz.

Biyotransformasyon

Okskarbazepin, karaciğerde sitosolik enzimler vasıtasıyla, Trileptal' in başlıca farmakolojik etkisinden sorumlu olan MHD' e 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.

Atılım

Okskarbazepin, vücuttan büyük bir kısmı metabolitleri şeklinde başlıca böbreklerden 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. İdrarla atılan dozun yaklaşık % 80'i, MHD nin glukuronidleri % 49 veya değişmemiş MHD % 27 şeklindedir. Dozun yaklaşık % 3'ü inaktif DHD ve % 13' ü okskarbazepinin konjugatlarıdır.

Okskarbazepin plazmadan hızlı bir şekilde atılır. Görünür yarı-ömrü 1.3 ve 2.3 saat arasındadır. Buna karşın MHD nin ortalama plazma yarı-ömrü ise 9.3 ± 1.8 saattir.

Doz orantısı

Trileptal 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.

Özel hasta grupları**Karaciğer bozukluğu olan hastalar**

Sağlıklı gönüllüler ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda 900 mg oral tek dozdan sonra okskarbazepin ve MHD nin farmakokinetiği ve metabolizması değerlendirilmiştir. Hafif ve orta şiddette karaciğer bozukluğu, okskarbazepin ve MHD nin farmakokinetiğini etkilememiştir. Trileptal'in şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda klinik deneyimi yoktur.

Böbrek bozukluğu olan hastalar

MHD nin böbrek klerensi ile kreatinin klerensi arasında doğrusal korelasyon vardır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klerensi 30 ml / dakikadan az) hastalarda Trileptal tek dozda 300 mg verildiği zaman MHD nin atılma yarı-ömrü, eğri altında kalan alan (AUC)'da iki kat artışa karşı gelecek şekilde uzar.

Çocuklar

Trileptal tek dozda 5 veya 15 mg/kg verildikten sonra, MHD nin doz-ayarlı AUC değerleri 8 yaşın altındaki çocuklarda 8 yaştan büyük çocuklardan % 30-40 daha düşüktür. Genelde, böbrek fonksiyonu normal olan çocuklarda, MHD nin böbrek klerensi, MHD nin atılma yarı-ömründe azalmaya karşı gelecek şekilde erişkinlerden daha yüksektir.

Yaşlılar

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

Cinsiyet

Çocuklarda, erişkinlerde ve yaşlılarda cinsiyetle ilgili farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir.

ENDİKASYONLARI

Trileptal, erişkin ve çocuklarda kısmi nöbetlerin (basit, kompleks ve sekonder yayılma nöbetlere ilerleyen kısmi nöbetlerin alt tipleri dahil) ve yaygın tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanılır.

Trileptal, monoterapi olarak birinci basamak antiepileptik ilaç veya destekleyici tedavi olarak kullanılır.

Trileptal, mevcut tedavi nöbet kontrolünde yetersiz olduğunda diğer antiepileptik ilaçların yerini alabilir.

KONTRENDİKASYONLARI

Etken madde veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlık.

UYARILAR / ÖNLEMLER

Hastalara, karbamazepine karşı aşırı duyarlık reaksiyonları gösteren hastaların % 25-30'unun Trileptal'e karşı da aşırı duyarlık gösterebileceği bildirilmelidir ("Yan etkiler / advers etkiler" bölümüne bakınız). Aşırı duyarlık reaksiyonlarının işaret ve belirtileri (örn. şiddetli deri reaksiyonları) olduğu takdirde Trileptal derhal kesilmelidir.

125 mmol / L' nin altında serum sodyum düzeyleri olan hastalar genellikle asemptomatiktir ve tedavide ayarlama gerektirmez. Bu durum, Trileptal ile tedavi edilen hastalarda % 2.7 oranına kadar gözlenmiştir. Klinik olarak müdahale düşünülürse, klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler, Trileptal dozu azaltıldığında, kesildiğinde veya hasta ihtiyatlı bir şekilde tedavi edildiğinde (örn. sıvı alımının kısıtlanması) serum sodyum düzeylerinin normale doğru döndüğünü göstermektedir.

Yüksek sıvı alımı gerektiren renal bozukluğu olan, düşük sodyum düzeyleri olan ve diüretiklerle tedavi edilen hastalarda sodyum düzeylerinin izlenmesi gereklidir.

Doğurganlık yaşında olan kadın hastalara, hormonal kontraseptiflerle birlikte Trileptal kullanımının bu tip kontraseptiflerin etkisini azaltacağı bildirilmelidir ("ilaç etkileşmeleri ve diğer etkileşmeler" bölümüne bakınız). Trileptal kullanırken, ek olarak hormon içermeyen kontraseptif formlarının kullanımı tavsiye edilir.

Sedatif etkiyi artırması nedeniyle Trileptal tedavisi ile birlikte alkol alındığında dikkatli olunmalıdır.

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

Gebelik ve emzirme

Gebelikte Trileptal kullanımının emniyetini ortaya çıkaracak yeterli ve kontrollü klinik çalışmalar yoktur.

Eğer Trileptal alan kadınlar hamile kalırsa veya gebelik esnasında Trileptal tedavisi başlatma gereksinimi doğarsa, ilacın sağlayacağı potansiyel yararlar karşılık, potansiyel fetal malformasyon riski dikkatle değerlendirilmelidir.

Gebelik kategorisi D'dir.

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

Okskarbazepin ve aktif metaboliti (MHD) anne sütüne geçer. Süt/ plazma konsantrasyonu oranı her ikisi için de 0.5 bulunmuştur. Bu yolla Trileptal'e maruz kalan bebekler üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle, Trileptal alındığı süre içinde emzirme tavsiye edilmemektedir.

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri

Hastalar, Trileptal'in sersemlik ve uyuşukluğa neden olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, Trileptal'in araç veya makine kullanma yeteneği üzerine ters etkileri hakkında yeterli deneyimlerini kazanıncaya kadar araç sürmemeleri veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER

Klinik çalışmalarda, advers etkiler genellikle hafif ve orta şiddette, geçici ve çoğunlukla tedavinin başlangıcında görülmüştür.

Vücudun yan etki profilinin analizi, klinik çalışmalarda Trileptal ile ilişkili olarak değerlendirilen advers etkilere dayanır. Ayrıca, hasta bazında tedavi anlaşmasına dayalı çalışmalar ve piyasaya verildikten sonraki deneyimlerden elde edilen advers etkiler için klinik olarak anlamlı raporlar dikkate alınmıştır.

Görülme sıklığı: Sık sık \geq %10, yaygın olarak \geq %1 - < %10; seyrek olarak \geq %0.1 - < % 1; ender olarak \geq % 0.01 - < % 0.1; çok ender olarak < % 0.01.

Tüm vücut

Sık sık yorgunluk; yaygın olarak asteni; çok ender olarak anjiyoödem, birden fazla organda aşırı duyarlılık bozuklukları (döküntü, ateş, lenfadenopati, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, eosinofili, artralji gibi).

Merkezi sinir sistemi

Sık sık sersemlik, baş ağrısı, uyuşukluk; yaygın olarak ajitasyon, unutkanlık, hissizlik, ataksi, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, depresyon, emosyonel labilite, (örn. sinirlilik), nistagmus, tremor.

Kardiyovasküler sistem

Çok ender olarak aritmi (örn. AV-blok).

Sindirim sistemi

Sık sık bulantı, kusma; yaygın olarak kabızlık, ishal, karın ağrısı.

Hematoloji

Seyrek olarak lökopeni; çok ender olarak trombositopeni.

Karaciğer

Seyrek olarak transaminazlarda ve/veya alkali fosfatazda artış; çok ender olarak hepatit.

Metabolik ve beslenme bozuklukları

Yaygın olarak hiponatremi; çok ender olarak hiponatremi'ye bağlı nöbet, konfüzyon, bilinç düzeyinde değişiklikler, ensefalopati (merkezi sinir sistemine ait istenmeyen etkiler bölümüne bakınız), görme bozukluğu (örn. bulanık görme), bulantı, kusma gibi belirti ve semptomlar.

Deri ve ekleri

Yaygın olarak akne, alopesi, döküntü; seyrek olarak ürtiker; çok ender olarak Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematosus.

Özel duyular

Sık sık diplopi; yaygın olarak vertigo, görme bozuklukları (örn. bulanık görme).

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.**İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER**

Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar Trileptal'in ilaç etkileşimi potansiyelinin düşük olduğunu ortaya koymuştur.

Okskarbazepin, diğer ilaçların metabolizmasından sorumlu olan major sitokrom P450 enzimlerini inhibe etme kapasitesini saptamak için insan karaciğer mikrozomlarında değerlendirilmiştir. Sonuçlar, okskarbazepin ve onun farmakolojik aktif metabolitinin (monohidroksi türevi; MHD) insan sitokrom P450 enzimlerinden CYP2C19 hariç bir çoğu için (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 ve CYP4A11) inhibitör olarak fonksiyon görme kapasitesinin çok az olduğunu ya da hiç olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, Trileptal yüksek dozlarda CYP2CP19 tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte verildiğinde (örn. fenobarbiton, fenitoin) etkileşimler ortaya çıkabilir.

In vitro olarak, UDP-glukuronil transferaz seviyesinin artmış olması bu enzimin indüklendiğini göstermektedir. MHD ile % 22 ve okskarbazepin ile % 47 oranında bir artış gözlenmiştir. MHD, UDP- glukuronil transferazın zayıf bir indükleyicisi olduğu için, başlıca UDP-glukuronil transferazın konjügasyonu yolu ile atılan ilaçlar (örn. valproik asit, lamotrijin) üzerinde etkisi olma ihtimali düşüktür.

Ayrıca, okskarbazepin ve MHD, dihidropiridin kalsiyum antagonistleri ve oral kontraseptiflerin metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 3A ailesinin (CYP3A4 ve CYP3A5) bir alt grubunu indüklemekte ve böylece bu medikal ürünlerin daha düşük plazma konsantrasyonlarına neden olmaktadır.

MHD'nin plazma proteinlerine bağlanması düşük olduğundan (% 40), proteine bağlanma bölgesi için yarışma yolu ile başka ilaçlarla klinik açıdan önemli bir etkileşimi pek olası değildir.

Antiepileptik İlaçlar

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

Birlikte Kullanılan Antiepileptik İlaçlar	Trileptal'in Antiepileptik İlaç Konsantrasyonu Üzerine Etkisi	Antiepileptik İlacın MHD Konsantrasyonu Üzerine Etkisi
Karbamazepin	% 0-22 azalma (karbamazepin-epoksitte 30 % artış)	% 40 azalma
Klobazam	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Felbamat	Çalışılmamıştır	Etkisi yok
Fenobarbiton	%14 -15 artış	% 30 - 31 azalma
Fenitoin	% 0 - 40 artış	% 29 - 35 azalma
Valproik asit	Etkisi yok	% 0 -18 azalma

In vivo olarak Trileptal günde 1200 mg' dan daha yüksek dozlarda verildiğinde fenitoinin plazma seviyeleri % 40'a kadar çıkmıştır. Bu nedenle, destekleyici tedavi süresince günde 1200 mg'ın üzerinde Trileptal dozları kullanıldığında, fenitoin dozunda azaltma gerekebilir. Trileptal ile birlikte verildiğinde fenobarbiton seviyesindeki artış düşüktür (%15).

Sitokrom P450 enzimlerinin güçlü indükleyicilerinin (örneğin, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbiton) MHD'nin plazma seviyelerini düşürdükleri gözlenmiştir (% 29 - 40).

Trileptal ile otoindüksiyon gözlenmemiştir.

Hormonal Kontraseptifler

Trileptal'in oral kontraseptiflerin iki maddesi olan etinilestradiol (EE) ve levonorgestrel (LNG) etkilediği gösterilmiştir. EE ve LNG'nin ortalama AUC değerleri % 48-52 oranında azalmıştır. Diğer oral veya implant kontraseptiflerle çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, Trileptal'in hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanımı bu kontraseptiflerin etkisini azaltabilir ("Uyarılar / Önlemler" bölümüne bakınız).

Kalsiyum Antagonistleri

Trileptal'in birlikte uygulanımı tekrarlandığında felodipinin AUC değerleri % 28 oranında azalmıştır. Ancak, plazma seviyeleri tavsiye edilen terapötik aralıkta kalmıştır.

Diğer taraftan, verapamil MHD'nin plazma seviyelerini % 20 azaltmıştır. MHD' nin plazma seviyelerindeki bu azalma klinik önem taşımamaktadır.

Diğer İlaç Etkileşimleri

Simetidin, eritromisin ve dekstropropoksifen MHD'nin farmakokinetiği üzerinde etkili değilken, viloksazin MHD'nin plazma seviyelerinde küçük değişiklikler meydana getirmiştir (birlikte uygulanım tekrarlandığında yaklaşık %10 artış). Varfarin ile Trileptal'in tek veya tekrarlanan dozlarıyla herhangi bir etkileşim olmamıştır.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

Trileptal monoterapi şeklinde veya diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanılmaya elverişlidir. Monoterapi ve destekleyici tedavide, Trileptal ile tedaviye klinik olarak etkili doz ikiye bölünerek başlanır. Doz, hastanın klinik yanıtına bağlı olarak artırılabilir. Diğer antiepileptik ilaçlar Trileptal ile değiştirileceği zaman, Trileptal tedavisinin başlangıcında birlikte alınan diğer antiepileptik ilaçların dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Destekleyici tedavide, hastanın toplam antiepileptik ilaç dozu artacağından, birlikte alınan diğer antiepileptik ilaçların dozunu azaltmak ve / veya Trileptal dozunu daha yavaş artırmak gerekebilir.

Trileptal yiyecek ile beraber veya yiyecek olmaksızın alınabilir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Aşağıda tavsiye edilen dozlama, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan bütün hastalara uygulanır ("Farmakokinetik Özellikleri" bölümüne bakınız). Trileptal tedavisinde ilaç plazma düzeyini izlemek gerekli değildir.

Erişkinler ve yaşlı hastalar

Monoterapi

Trileptal'e günde 600 mg' lık doz (8-10 mg/kg) ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. İyi terapötik etkiler günde 600 mg ve 2400 mg arasındaki dozlarda görülmektedir. Klinik olarak uygunsa, arzu edilen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günde en fazla 600 mg artışlarla doz artırılabilir. Hastane ortamında kontrol altında, 48 saatlik bir süre içinde 2400 mg' a ulaşana kadar doz artışı sağlanmıştır.

Destekleyici tedavi

Trileptal'e günde 600 mg' lık doz (8-10 mg/kg) ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. İyi terapötik etkiler günde 600 mg ve 2400 mg arasındaki dozlarda görülmektedir. Klinik olarak uygunsa, arzu edilen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günde en fazla 600 mg artışlarla doz artırılabilir.

Sınırlı sayıda hastada, en fazla terapötik etkiyi elde etmek için günde 4200 mg' a kadar verilmiştir.

Çocuklar

Monoterapi ve destekleyici tedavide, Trileptal'e günde 8-10 mg/kg doz ile başlanmalı, günlük doz ikiye bölünerek verilmelidir. Destekleyici tedavide, iyi terapötik etkiler ortalama idame dozu, günde yaklaşık 30 mg/kg olarak görülmüştür. Klinik olarak uygunsa, arzu

edilen klinik yanıtı elde etmek için, başlangıç dozundan itibaren yaklaşık haftalık aralıklarla günde en fazla 10 mg/kg artışlarla doz en fazla 46 mg/kg' a çıkarılabilir.

Trileptal'in 2 yaşından küçük çocuklarda kontrollü klinik deneyimleri yoktur.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar

Hafif ve orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Trileptal'in şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda klinik deneyimi yoktur ("Farmakokinetik Özellikleri" bölümüne bakınız).

Böbrek bozukluğu olan hastalar

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klerensi 30 ml / dakikadan az) hastalarda Trileptal tedavisi normal başlangıç dozunun yarısı (300 mg / gün) ile başlatılmalı ve arzu edilen klinik yanıtı elde etmek için yavaşça artırılmalıdır ("Farmakokinetik Özellikleri" bölümüne bakınız).

DOZ AŞIMI

Çok az olarak bildirilen doz aşımı vakalarında en fazla alınan doz yaklaşık 24000 mg'dır. Tüm hastalar semptomatik tedaviyle düzelmişlerdir. Doz aşımı semptomları uyuşukluk, baş dönmesi, bulantı, kusma, hiperkinezi, hiponatremi, ataksi ve nistagmudur. Özel bir antidotu yoktur. Uygun görüldüğünde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İlaç, gastrik lavaj ve/veya aktif karbon uygulamak suretiyle inaktive edilmelidir.

SAKLAMA KOŞULLARI

30 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI

Trileptal 600 mg Film Tablet, 50 tablet içeren blister ambalajda.

PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ

Trileptal 150 mg Film Tablet, 50 tablet içeren blister ambalajda,

Trileptal 300 mg Film Tablet, 50 tablet içeren blister ambalajda.

RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
34730 Bakırköy - İstanbul

Novartis Pharma AG, Basel -İsviçre' den ithal edilmiştir.

Ruhsat tarihi ve No : 15.01.1997 - 101/6

Reçete ile satılır.

BPI: 3.9.98