

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trileptal 60 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: Okskarbazepin 60 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt: 1 ml inneholder også 175 mg sorbitol (E420), 25 mg propylenglykol (E1520), 0,30 mg propylparahydroksybenzoat (E216), 1,20 mg metylparahydroksybenzoat (E218) og 0,8 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Farge: Gråhvit til svak rødbrun.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Epilepsi: Behandling av partielle anfall med eller uten sekundære generaliserte tonisk-kloniske anfall, som monoterapi eller tilleggsbehandling hos voksne og barn over 6 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Både ved monoterapi og ved tilleggsbehandling initieres Trileptal-behandlingen med en klinisk effektiv dose fordelt på 2 doser daglig. Dosen kan økes avhengig av pasientens kliniske respons. I tilfeller der Trileptal skal erstatte andre antiepileptika, bør dosen av disse reduseres gradvis når behandlingen med Trileptal starter. Ved tilleggsbehandling kan det være nødvendig å redusere dosen av de andre antiepileptika og/eller øke Trileptaldosen langsommere pga. at den totale antiepileptiske legemiddelbelastningen hos pasienten er øket (se pkt. 4.5).

Dosering av Trileptal mikstur bør forskrives i milliliter (se omregningstabellen under, som angir milligram dose i milliliter). Forskrevet dose avrundes til nærmeste 0,5 ml.

Dosene angitt i tabellen under skal kun benyttes til pasienter over 6 år. Dosene skal administreres to ganger daglig.

Dose i milligram (fordelt på 2 daglige doser)	Dose i milliliter (fordelt på 2 daglige doser)
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

Dose i milligram (fordelt på 2 daglige doser)	Dose i milliliter (fordelt på 2 daglige doser)
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

Terapeutisk legemiddelmonitorering

Den terapeutiske effekten av okskarbazepin utøves primært gjennom den aktive metabolitten til okskarbazepin, 10-monohydroxyderivat (MHD) (se avsnitt 5).

Overvåkning av plasmanivåer av okskarbazepin eller MDH er ikke rutinemessig påkrevd. Imidlertid kan overvåkning av plasmanivåer av MDH vurderes under Trileptalbehandling for å utelukke manglende compliance eller i situasjoner hvor endringer i MDH-clearance forventes, inkludert:

- endringer i nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon")
- graviditet (se pkt. 4.6 og 5.2)
- samtidig bruk med leverenzyminduserende legemidler (se pkt. 4.5).

Ved en av disse situasjonene kan Trileptaldosen justeres (basert på plasmanivåer målt 2-4 timer etter doseadministrasjon) for å opprettholde en makskonsentrasjon av MDH i plasma som ikke overstiger 35 mg/l.

Voksne

Monoterapi

Anbefalt initialdose

Anbefalt initialdose av Trileptal er 600 mg/døgn (8-10 mg/kg/døgn) fordelt på 2 doser.

Vedlikeholdsdose

Dersom klinisk indisert, kan dosen økes gradvis med maksimalt 600 mg/døgn med ca. 1 ukes mellomrom fra behandlingsstart, inntil ønsket klinisk effekt er nådd. Terapeutisk effekt sees ved doser mellom 600 mg/døgn og 2400 mg/døgn.

I kontrollerte monoterapistudier hos pasienter som ikke ble behandlet med antiepileptika, ble det vist at 1200 mg/døgn var en effektiv dose. Det er imidlertid vist at en dose på 2400 mg/døgn er effektiv hos refraktære pasienter som har skiftet fra andre antiepileptika til Trileptal monoterapi.

Maksimalt anbefalt dose

Under kontrollerte betingelser på sykehus, har doseøkninger på opp til 2400 mg/døgn vært gitt over 48 timer.

Tilleggsbehandling

Anbefalt initialdose

Anbefalt initialdose av Trileptal er 600 mg/døgn (8-10 mg/kg/døgn) fordelt på 2 doser.

Vedlikeholdsdose

Dersom klinisk indisert, kan dosen økes gradvis med maksimalt 600 mg/døgn med ca. 1 ukes mellomrom fra behandlingsstart, inntil ønsket klinisk effekt er nådd. Terapeutisk respons sees ved doser mellom 600 mg/døgn og 2400 mg/døgn.

Maksimalt anbefalt dose

I en kontrollert studie der Trileptal ble gitt som tilleggsbehandling, ble det vist at daglige doser fra 600–2400 mg/døgn var effektive, selv om de fleste pasientene ikke tolererte dosen på 2400 mg/døgn uten at dosen av andre administrerte antiepileptika ble redusert. Dette skyldtes hovedsakelig CNS-relaterte bivirkninger. Daglige doser over 2400 mg/døgn er ikke systematisk undersøkt i kliniske studier.

Spesielle populasjoner

Barn

Anbefalt initialdose

Ved både monoterapi og tilleggsbehandling bør Trileptal initieres med en dose på 8-10 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose av Trileptal til tilleggsbehandling er 30-46 mg/kg/dag og bør oppnås over to uker. Ved tilleggsbehandling ble terapeutisk effekt sett ved en median vedlikeholdsdose på ca. 30 mg/kg/døgn.

Maksimalt anbefalt dose

Dersom det er klinisk indisert, kan dosen økes gradvis med maksimalt 10 mg/kg/døgn med ca. 1 ukes mellomrom fra behandlingsstart, til ønsket klinisk respons er nådd. Maksimal dose er 46 mg/kg/døgn (se pkt. 5.2).

Trileptal anbefales til barn fra 6 år og oppover. Sikkerhet og effekt er undersøkt i kontrollerte, kliniske studier med ca. 230 barn yngre enn 6 år (ned til 1 måned). Trileptal anbefales ikke til barn under 6 år da sikkerhet og effekt ikke er tilfredsstillende dokumentert.

For alle aldersgrupper er doseringsanbefalingene over (voksne, eldre og barn) basert på doser som ble undersøkt i kliniske studier. Lavere initialdoser kan imidlertid overveies når dette er hensiktsmessig.

Eldre (65 år og over)

Det er ikke behov for spesifikke doseanbefalinger for eldre fordi terapeutiske doser tilpasses individuelt. Dosetilpasninger anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min) (se "Nedsatt nyrefunksjon").

Tett oppfølging av natriumnivåene er nødvendig hos pasienter med risiko for hyponatremi (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Dosetilpasning er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat grad av nedsatt leverfunksjon. Bruk av Trileptal hos pasienter med alvorlig svekket leverfunksjon er ikke undersøkt, og forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min), bør initialdosen av okskarbazepin halveres (300 mg/døgn). Deretter bør dosen økes trinnvis, med minst én ukes mellomrom, til ønsket klinisk respons er oppnådd (se pkt. 4.4 og 5.2).

Doseopptrapping hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve en mer nøye oppfølging.

Administrasjonsmåte

Flasken med Trileptal mikstur bør ristes godt i minst 10 sekunder umiddelbart før dosen trekkes opp. Den forskrevne dosen trekkes opp fra flasken med den vedlagte doseringssprøyten. Miksturen kan inntas direkte fra sprøyten eller blandes i et lite glass vann rett før inntak (se pkt. 6.6). Etter bruk lukkes flasken, og utsiden av sprøyten tørkes med en tørr, ren klut.

Trileptal kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, eslikarbazepin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

Klasse I (umiddelbare) hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett, kløe, urtikaria, angioødem og anafylakse er rapportert etter markedsføring. Tilfeller av anafylakse og angioødem i larynx, glottis, lepper og øyelokk er rapportert hos pasienter etter første eller etterfølgende doser av Trileptal. Dersom en pasient utvikler disse reaksjonene etter behandling med Trileptal skal legemidlet seponeres og alternativ behandling initieres.

Pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av karbamazepin, bør informeres om at ca. 25-30 % av disse pasientene kan oppleve hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. alvorlige hudreaksjoner) ved bruk av Trileptal (se pkt. 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert multiorgan hypersensitivitetsreaksjoner, kan også forekomme hos pasienter som ikke tidligere har vært overfølsomme for karbamazepin. Slike reaksjoner kan påvirke hud, lever, blod, lymfesystem, eller andre organer, enten individuelt eller sammen i en systemisk reaksjon (se pkt. 4.8). Generelt skal Trileptal straks seponeres dersom tegn og symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner inntreffer.

Dermatologiske effekter

Det har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og erythema multiforme, i forbindelse med bruk av Trileptal. Pasienter med slike alvorlige hudreaksjoner kan behøve sykehusinnleggelse, da reaksjonene kan være livstruende og, i svært sjeldne tilfeller, fatale. Det er rapportert om tilfeller hos både barn og voksne. Median tid til start av reaksjonene var 19 dager. Det ble rapportert flere isolerte tilfeller av tilbakefall av den alvorlige hudreaksjonen etter at behandling med Trileptal ble forsøkt startet opp igjen. Pasienter som utvikler en hudreaksjon ved bruk av Trileptal bør undersøkes straks, og Trileptal bør seponeres umiddelbart med mindre det er helt klart at utslettet ikke skyldes legemidlet. Ved seponering bør forskrivning av et alternativt antiepileptika vurderes for å unngå anfall pga. behandlingsstopp. Behandling med Trileptal bør ikke gjenopptas hos pasienter som avbrøt behandlingen pga. hypersensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.3).

HLA-B*1502 allelet – i han kinesere, thailendere, og andre asiatiske befolkningsgrupper

Ved behandling med karbamazepin har allelet HLA-B*1502 hos personer/pasienter av han-kinesisk og thailandsk opprinnelse vist seg å være sterkt assosiert med risiko for utvikling av alvorlige hudreaksjoner, kjent som Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Okskarbazepin og karbamazepin har liknende kjemiske struktur, det er derfor mulig at pasienter som har HLA-B*1502 allelet er i risikogruppen for å utvikle SJS/TEN ved behandling med okskarbazepin. Det finnes noe data som antyder en slik sammenheng for okskarbazepin. Frekvensen av HLA-B*1502 allelet er omtrent 2-12 og 8 % i henholdsvis han-kinesiske og thailandske befolkningsgrupper. Når det er mulig skal disse pasientene screenes for HLA-B*1502 før behandlingsoppstart med karbamazepin eller virkestoffer med liknende kjemisk struktur. Dersom pasienter fra disse befolkningsgruppene har positiv test for HLA-B*1502 allelet kan bruk av Trileptal vurderes dersom det tenkes at fordelene oppveier risikoene.

På bakgrunn av forekomsten av HLA-B*1502 allelet også i andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15 % på Filipinene og i Malaysia) kan det vurderes å genteste også disse risikogruppene for forekomst av HLA-B*1502.

Frekvensen av HLA-B*1502 allelet er ubetydelig hos f.eks befolkningsgrupper av europeisk, afrikansk og latinamerikansk avstamning som har blitt testet, og japanere og koreanere (<1 %).

Allelfrekvensene oppført her representerer prosentandelen av kromosomer i den angitte populasjonen som bærer allelet av interesse, noe som betyr at prosentandelen av pasienter som bærer en kopi av allelet på minst et av sine to kromosomer (dvs. bærerfrekvensen) er nesten dobbelt så høy som allelfrekvensen. Derfor er prosentandelen av pasienter som kan være i faresonen nesten dobbelt så høy som allelfrekvensen.

HLA-B*1502 kan være en risikofaktor for utvikling av SJS/TEN hos kinesiske pasienter som bruker andre antiepileptika assosiert med SJS/TEN. Screening er ikke generelt anbefalt hos pasienter fra populasjoner hvor prevalensen av HLA-B*1502 er lav eller hos pasienter som allerede behandles med Trileptal, ettersom risikoen for SJS/TEN i stor grad er begrenset til de første månedene av behandlingen, uavhengig av HLA-B*1502 status.

HLA-A*3101 allelet – personer av europeisk avstamning og japanere

Hos personer av europeisk avstamning og japanere er det indikasjoner for at HLA-A*3101 allelet er forbundet med en økt risiko for karbamazepin induserte hudreaksjoner. Disse hudreaksjonene inkluderer SJS, TEN, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), eller mindre alvorlig akutt generalisert eksematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært utslett. Forekomsten av HLA-A*3101 allelet varierer mye mellom etniske populasjoner. Frekvensen av HLA-A*3101 allelet er 2-5 % i europeiske befolkningsgrupper og omtrent 10 % i japanske befolkningsgrupper. Frekvensen av dette allelet er estimert til å være mindre enn 5 % i de fleste australske, asiatiske, afrikanske og nordamerikanske populasjoner, med noen unntak innenfor 5 til 12 %. Frekvens over 15 % har blitt anslått i enkelte etniske grupper i Sør-Amerika (Argentina og Brasil), Nord-Amerika (USA Navajo og Sioux, og Mexico Sonora Seri) og Sør-India (Tamil Nadu) og mellom 10 % til 15 % i andre innfødte etnisiteter i de samme regionene.

Risikoen for karbamazepin induserte hudreaksjoner (hovedsakelig mindre alvorlige) i den generelle befolkningen er 5.0 %. Hos personer av europeisk avstamning med HLA-A*3101 allelet øker risikoen til 26 %, mens fravær av allelet reduserer risikoen til 3.8 %.

Allelfrekvensene oppført her representerer prosentandelen av kromosomer i den angitte populasjonen som bærer allelet av interesse, noe som betyr at prosentandelen av pasienter som bærer en kopi av allelet på minst et av sine to kromosomer (dvs. bærerfrekvensen) er nesten dobbelt så høy som allelfrekvensen. Derfor er prosentandelen av pasienter som kan være i faresonen nesten dobbelt så høy som allelfrekvensen.

Det er ikke tilstrekkelig grunnlag for å anbefale screening for HLA-A*3101 før behandling med karbamazepin eller substanser med liknende kjemisk struktur igangsettes.

Om pasienter av europeisk eller japansk avstamming er kjent å være positive for HLA-A*3101 allelet, kan bruk av karbamazepin eller substanser med liknende kjemisk struktur vurderes dersom det tenkes at fordelene oppveier risikoen.

Begrensninger ved genetisk screening

Resultater av genetisk screening må aldri erstatte klinisk årvåkenhet og god pasientoppfølging. Mange asiatiske pasienter som er positive for HLA-B*1502 og behandles med Trileptal vil ikke utvikle SJS/TEN og pasienter negative for HLA-B*1502 av enhver etnisitet kan fortsatt utvikle SJS/TEN. Tilsvarende vil mange pasienter som er positive for HLA-A*3101 og som behandles med Trileptal ikke utvikle SJS, TEN, DRESS, AGEP eller makulopapulært utslett, mens pasienter som er negative for HLA-A*3101 av enhver etnisitet fortsatt kan utvikle disse alvorlige hudbivirkningene. Betydningen av andre mulige faktorer i utviklingen av, og sykелighet fra, disse alvorlige hudbivirkningene, som for eksempel dosen av antiepileptika, compliance, samtidig medisiner, komorbiditet, og nivået av dermatologisk overvåking er ikke undersøkt.

Informasjon til helsepersonell

Hvis testing for tilstedeværelse av HLA-B*1502 allelet skal gjennomføres anbefales testing med høy oppløsnings HLA-B*1502 genotyping. Testen er positiv hvis enten ett eller to HLA-B*1502-alleler påvises og negativ om ingen HLA-B*1502-alleler påvises. Tilsvarende anbefales bruk av høy oppløsnings HLA-A*3101 genotyping hvis testing for tilstedeværelse av HLA-A*3101-allelet skal gjennomføres. Testen er positiv hvis enten ett eller to HLA-A*3101-alleler påvises og negativ om ingen HLA-A*3101-alleler påvises.

Risiko for forverring av anfall

Det er rapportert om risiko for forverring av anfall ved bruk av Trileptal. Denne risikoen er særlig sett hos barn men kan også forekomme hos voksne. Ved forverring av anfall bør Trileptal seponeres.

Hyponatremi

Serum natriumnivåer under 125 mmol/l har vært sett hos opptil 2,7 % av pasientene som behandles med Trileptal. Disse er vanligvis asymptomatiske og krever ingen dosejustering. Erfaring fra kliniske studier viser at serumnivået av natrium går tilbake til normalnivå når Trileptaldosen reduseres eller seponeres, eller ved konservativ behandling av pasienten (f.eks. begrenset væskeinntak). Hos pasienter med nyreforandringer forbundet med lavt natriumnivå (f.eks. uhensiktsmessig sekresjon av ADH (SIADH)) eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som reduserer natriumnivået (f. eks. diuretika, desmopressin), såvel som NSAIDs (f. eks. indometacin), bør natriumnivået måles før behandlingen starter. Natriumnivået i serum bør deretter måles etter ca. to uker og senere hver måned de første tre måneder av behandlingen, eller i henhold til klinisk behov. Disse risikofaktorene gjelder spesielt eldre pasienter. Samme fremgangsmåte for kontroll av natriumnivået i serum bør følges hos pasienter som behandles med Trileptal og som skal starte behandling med legemidler som reduserer natriumnivået. Dersom kliniske symptomer på hyponatremi inntreffer under behandling med Trileptal (se pkt. 4.8), bør måling av serum natrium vurderes. Andre pasienter kan få fastsatt serum natrium som en del av deres rutinemessige laboratorieundersøkelser.

Hos alle pasienter med hjersteinsuffisiens og sekundær hjertesvikt bør vekten bestemmes regelmessig for å fastslå evt. væskeretensjon. Dersom væskeretensjon oppstår eller hjertetilstanden forverres, bør serum natrium kontrolleres. Hvis hyponatremi observeres, er vannrestriksjon et viktig tiltak. Da okskarbazepin i svært sjeldne tilfeller kan medføre nedsatt ledningsevne i hjertet, bør pasienter med tidligere forstyrrelser i ledningsevnen (f.eks. atrioventrikulært blokk, arytmier) overvåkes nøye.

Hypotyreose

Hypotyreose er en bivirkning (forekommer med frekvens «mindre vanlige», se avsnitt 4.8) av okskarbazepin. Med tanke på viktigheten av thyroideahormoner for et barns utvikling etter fødselen er det anbefalt å monitorere thyroideafunksjonen hos barn under behandling med Trileptal.

Leverfunksjon

Det har vært rapportert om svært sjeldne tilfeller av hepatitt, som i de fleste tilfeller fikk et positivt utfall. Dersom leverpåvirkning mistenkes, bør leverfunksjonen evalueres og seponering av Trileptal

bør vurderes. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med kraftig svekket leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises under behandling med Trileptal hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min) spesielt med tanke på startdosen og oppjustering av dosen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hematologiske effekter

Etter markedsføring er det rapportert om sjeldne tilfeller av agranulocytose, aplastisk anemi og pancytopeni hos pasienter behandlet med Trileptal (se pkt. 4.8). Ved tegn på utvikling av beinmargsdepresjon bør seponering av legemidlet vurderes.

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

Kvinner i fertil alder bør advares om at samtidig bruk av Trileptal og orale antikonsepsjonsmidler kan nedsette effekten av denne typen prevensjonsmidler (se pkt. 4.5 og 4.6). Tillegg av et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel anbefales ved behandling med Trileptal.

Alkohol

Forsiktighet bør utvises ved inntak av alkohol i kombinasjon med Trileptal, på grunn av mulig forsterket sedativ effekt.

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med okskarbazepin.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Seponering

I likhet med alle andre antiepileptika, bør Trileptal seponeres gradvis for å minimalisere potensialet for økt anfallsfrekvens.

Annet

Trileptal mikstur inneholder etanol, mindre enn 100 mg/dose. Den inneholder parabener som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket). Den inneholder sorbitol og skal derfor ikke administreres til pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse. Sorbitol kan forårsake ubehag i mage-tarmkanalen og kan virke lett avførende (lakserende).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i 1 ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Enzyminduksjon

Okskarbazepin og den farmakologisk aktive metabolitten (monohydroksyderivatet, MHD) er svake indukere *in vitro* og *in vivo* av cytokrom P450-enzymene CYP3A4 og CYP3A5, som er ansvarlige for metabolismen av et svært stort antall legemidler, f.eks. immunsuppressive legemidler (f.eks. ciklosporin, takrolimus), orale antikonsepsjonsmidler (se nedenfor) og enkelte andre antiepileptika (f.eks. karbamazepin). Dette resulterer i en lavere plasmakonsentrasjon av disse legemidlene (se tabellen under som oppsummerer resultater med andre antiepileptika).

Okskarbazepin og MHD er svake indukere av UDP-glukuronyltransferaser *in vitro* (effekter på spesifikke enzymer i denne familien er ukjent). Okskarbazepin og MHD kan derfor ha en liten induserende effekt på legemidler som hovedsaklig elimineres ved konjugering via UDP-

glukuronyltransferaser *in vivo*. Når behandling med Trileptal starter, eller ved doseendring, kan det ta 2 til 3 uker før det nye induksjonsnivået nås.

Ved seponering av Trileptal-behandlingen kan det være nødvendig å redusere dosen av samtidig administrerte legemidler. Dette bør avgjøres ved klinisk vurdering og/eller monitorering av plasmanivå. Induksjonen antas å reduseres gradvis i løpet av 2 til 3 uker etter seponering.

Hormonelle antikonsepsjonsmidler: Det er vist at Trileptal påvirker de to komponentene etinyløstradiol (EE) og levonorgestrel (LNG) i et oralt antikonsepsjonsmiddel. De gjennomsnittlige AUC-nivåene av EE og LNG ble redusert med henholdsvis 48-52 % og 32-52 %. Samtidig bruk av Trileptal og hormonelle antikonsepsjonsmidler kan derfor føre til at disse antikonsepsjonsmidlene er uten effekt (se pkt. 4.4 og 4.6). Alternativ pålitelig prevensjonsmetode bør benyttes.

Enzymhemming

Okskarbazepin og MHD hemmer CYP2C19. Interaksjoner kan derfor forekomme når høye doser Trileptal gis sammen med legemidler som i hovedsak metaboliseres av CYP2C19 (f.eks. fenytoin). Plasmakonsentrasjonsnivåer av fenytoin økte med opptil 40 % ved samtidig bruk av Trileptal i doser over 1200 mg/dag (se tabellen under som oppsummerer resultater med andre antikonvulsiva). I slike tilfeller kan det være nødvendig å redusere dosen av samtidig administrert fenytoin (se pkt. 4.2).

Antiepileptika og enzyminduserende legemidler

Potensielle interaksjoner mellom okskarbazepin og andre antiepileptika ble undersøkt i kliniske studier. Innvirkning av disse interaksjonene på gjennomsnittlig AUC og C_{min} er sammenfattet i følgende tabell:

Sammendrag av interaksjoner mellom andre antiepileptika og Trileptal

Antiepileptikum	Innvirkning av Trileptal på andre antiepileptika	Innvirkning av antiepileptika på MHD
Samtidig administrert	Konsentrasjon	Konsentrasjon
Karbamazepin	0-22 % nedgang (30 % økning av karbamazepinepoxid)	40 % nedgang
Klobazam	Ikke undersøkt	Ingen innvirkning
Felbamat	Ikke undersøkt	Ingen innvirkning
Lamotrigin	Ingen innvirkning	Ingen innvirkning
Fenobarbital	14-15 % økning	30-31 % nedgang
Fenytoin	0-40 % økning	29-35 % nedgang
Valproinsyre	Ingen innvirkning	0-18 % nedgang

Det er vist at legemidler med kraftig induserende effekt på cytokrom P450-enzymene og/eller UGT (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og fenobarbital) reduserer plasma-/serumnivået av MHD (29-49 %) hos voksne. Hos barn mellom 4 og 12 år økte MHD-clearance ca. 35 % ved inntak av ett av tre enzyminduserende antiepileptika, sammenlignet med monoterapi. Samtidig behandling med Trileptal og lamotrigin har vært forbundet med økt risiko for bivirkninger (kvalme, søvnighet, svimmelhet og hodepine). Ved samtidig administrering av ett eller flere antiepileptika og Trileptal, bør nøye dosetilpasning og/eller monitorering av plasmakonsentrasjonsnivå vurderes i hvert enkelt tilfelle, især hos pediatriske pasienter som får samtidig behandling med lamotrigin.

Det er ikke sett autoinduksjon med Trileptal.

Andre legemiddelinteraksjoner

Cimetidin, erytromycin, viloksazin, warfarin og dekstropropoksyfen påvirket ikke farmakokinetikken av MHD.

På grunnlag av et strukturelt slektskap mellom okskarbazepin og trisykliske antidepressiva er en interaksjon mellom okskarbazepin og MAO-hemmere teoretisk mulig.

Pasienter som ble behandlet med trisykliske antidepressiva ble inkludert i de kliniske studiene, uten at det ble observert klinisk relevante interaksjoner.

Kombinasjon av litium og okskarbazepin kan gi økt neurotoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder og svangerskapsforebyggende tiltak

Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke svært effektiv prevensjon (helst ikke-hormonell; f.eks. spiral) under behandling med Trileptal. Trileptal kan føre til svikt i den terapeutiske effekten av orale prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol (EE) og levonorgestrel (LNG) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Risiko knyttet til epilepsi og antiepileptika generelt

Det er vist at prevalensen for misdannelser hos barn fra kvinner med epilepsi er to til tre ganger høyere enn prevalensen hos den generelle befolkning, som er på ca. 3%. Det har imidlertid ikke blitt klarlagt i hvilken grad behandlingen og/eller sykdommen er ansvarlig for dette. Monoterapi er foretrukket for behandling av epilepsi under graviditet når dette er mulig fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi.

Effektiv behandling med antiepileptika må ikke avbrytes ettersom forverring av sykdommen er skadelig både for mor og foster.

Risiko knyttet til okskarbazepin

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data vedrørende eksponering under graviditet til å vurdere det teratogene potensialet til okskarbazepin. Tilfeller av medfødte misdannelser er rapportert ved behandling med okskarbazepin (ventrikkelseptumdefekt, atrioventrikulær septumdefekt, ganespalte med leppespalte, Downs syndrom, dysplastisk hofte (både unilateral og bilateral), tuberøs sklerose og medfødt misdannelse av øret). Data fra bruk hos et lite antall (198) gravide kvinner eksponert for okskarbazepin monoterapi i første trimester har derimot ikke vist noen signifikant økt forekomst av alvorlige medfødte misdannelser. Studieresultater knyttet til risikoen for utviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for okskarbazepin under graviditeten er ikke samstemte, og en risiko kan ikke utelukkes. I dyrestudier ble det observert økt embryomortalitet, forsinket fostervekst og misdannelser ved doser som var toksisk for mordyret (se pkt. 5.3).

Sett i lys av disse dataene:

- Dersom kvinner som behandles med Trileptal blir gravide eller planlegger å bli gravide, må nødvendigheten av behandlingen revurderes nøye. Laveste effektive dose bør gis. Om mulig bør behandlingen gis fortrinnsvis som monoterapi, i hvertfall de tre første månedene av graviditeten.
- Pasientene bør informeres om mulig økt risiko for misdannelser og de bør få mulighet for antenatal screening.
- Effektiv antiepileptika-behandling med okskarbazepin bør ikke avbrytes i løpet av graviditeten ettersom en forverring av sykdommen er skadelig både for moren og fosteret.

Monitorering og forebygging

Antiepileptika kan medvirke til folsyremangel, en mulig medvirkende årsak til føtale abnormaliteter. Tillegg av folsyre anbefales før og under svangerskapet. Ettersom effekten av et slik tilskudd ikke er vist, bør en spesifikk antenatal diagnose tilbys også for kvinner som har tatt folsyretilskudd.

Data fra et begrenset antall kvinner indikerer at plasmanivået av den aktive metabolitten til okskarbazepin, 10-monohydroksyderivatet (MHD), kan reduseres gradvis i løpet av graviditeten. Det anbefales at klinisk respons monitoreres nøye hos kvinner som behandles med Trileptal under graviditet for å sikre at adekvat anfallskontroll opprettholdes. Det bør vurderes om man skal måle endringer i plasmakonsentrasjonen av MHD (se pkt. 4.2 og 5.2). Det bør også vurderes om postpartum

plasmanivåer av MHD skal monitoreres, spesielt i de tilfellene der doseringen har blitt økt under graviditet.

Det nyfødte barnet

Det er rapportert om blødningsforstyrrelser, som skyldes antiepileptika, hos nyfødte. Som en forsiktighetsregel, bør vitamin K₁ gis preventivt de siste ukene av svangerskapet samt til den nyfødte.

Amming

Okskarbazepin og dets aktive metabolitt (MHD) utskilles i human brystmelk. Begrensede data indikerer at diende spedbarns plasmakonsentrasjon av MHD er på 0,2-0,8 mikrogram/ml. Dette tilsvarer opptil 5 % av den maternelle plasmakonsentrasjonen av MHD. Selv om eksponeringen virker lav, kan ikke en risiko for spedbarnet utelukkes. En beslutning om å amme mens man bruker Trileptal bør derfor ta hensyn til både nytten av ammingen og den potensielle risikoen for bivirkninger hos spedbarnet. Ved amming bør spedbarnet overvåkes for bivirkninger som døsighet og dårlig vektøkning.

Fertilitet

Det foreligger ingen humane data på fertilitet.

I studier på rotter med oral administrering var fertilitet hos begge kjønn upåvirket av okskarbazepin eller MHD. Forstyrrelser i østrogensyklusen og redusert antall gule legemer, implantasjoner og levende embryoer ble imidlertid observert hos hunndyr ved den høyeste dosen av MHD (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trileptal har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger slik som svimmelhet, søvnighet, ataksi, dobbeltsyn, tåkesyn, synsforstyrrelser, hyponatremi og redusert bevissthet er rapportert med Trileptal (for fullstendig oversikt over bivirkninger, se pkt. 4.8), særlig under oppstart av behandlingen eller ved dosejusteringer (hyppigere ved oppjusteringer av dosen). Pasientene bør derfor utvise særlig aktsomhet ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er søvnighet, hodepine, svimmelhet, dobbeltsyn, kvalme, brekninger og tretthet som ble sett hos flere enn 10 % av pasientene. Uønskede effekter sett i kliniske studier, og som ble vurdert å ha en sammenheng med bruk av Trileptal, danner grunnlaget for bivirkningsprofilen. I tillegg er klinisk relevante bivirkningsrapporter fra navngitte pasientprogrammer, samt erfaringer etter at preparatet er markedsført, tatt med i vurderingen.

Bivirkninger (tabell 1) fra kliniske utprøvinger er angitt etter MedDRA organklasse. Innenfor hver organklasse er bivirkninger presentert etter frekvens, med de hyppigst forekommende bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den tilhørende frekvenskategorien til hver bivirkning basert på følgende inndeling (CIOMS III): Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	leukopeni
Sjeldne	beinmargsdepresjon, aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni
Svært sjeldne	trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne	anafylaktiske reaksjoner
Svært sjeldne	hypersensitivitet [#]
Endokrine sykdommer	
Vanlige	vektøkning

Mindre vanlige	hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	hyponatremi [†]
Sjeldne	uhensiktsmessig sekresjon av ADH med tegn og symptomer som letargi, kvalme, svimmelhet, redusert serum (blod)-osmolalitet, brekninger, hodepine, forvirringstilstander eller andre nevrologiske symptomer.
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	forvirringstilstander, depresjon, apati, agitasjon (f.eks. nervøsitet), affektlabilitet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	søvnighet, hodepine, svimmelhet
Vanlige	ataksi, tremor, nystagmus, konsentrasjonsforstyrrelser, amnesi, taleforstyrrelser (inkludert dysartri); hyppigst under oppjustering av dosen.
Øyesykdommer	
Svært vanlige	dobbeltsyn
Vanlige	tåkesyn, synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	vertigo
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne	arytmi, atrioventrikulært blokk
Karsykdommer	
Mindre vanlige	hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	kvalme, brekninger
Vanlige	diaré, konstipasjon, abdominale smerter
Svært sjeldne	pankreatitt og/eller lipase- og/eller amylaseøkning
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne	hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	utslett, alopeci, akne
Mindre vanlige	urticaria
Sjeldne	hudutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Svært sjeldne	angioødem, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), erythema multiforme (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Sjeldne	det er rapportert tilfeller av redusert bentetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter som har brukt Trileptal over lang tid. Mekanismen for hvordan Trileptal påvirker benmetabolismen er ikke identifisert.
Svært sjeldne	systemisk lupus erythematosus (SLE)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	tretthet
Vanlige	asteni
Undersøkelser	
Mindre vanlige	forhøyede leverenzymverdier og økt alkalisk fosfatase i blod
Sjeldne	reduksjon av T4 (den kliniske betydningen er usikker)
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige	fall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[#]Hypersensitivitet (inkludert multiorgan hypersensitivitet) karakterisert ved tegn som utslett, feber. Andre organer eller systemer kan påvirkes, slik som blod og lymfesystem (f.eks. eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, lymfadenopati, splenomegali), lever (f.eks. hepatitt, unormale leverfunksjonsverdier), muskler og ledd (f.eks. hevelse i ledd, myalgi, artralgi), nervesystem (f.eks. hepatisk encefalopati), nyrer (f.eks. nyresvikt, interstitiell nefritt, proteinuri), lunger (f.eks. lungeødem, astma, bronkospasmer, interstitiell lungesykdom, dyspné), angioødem.

[†]Serum-natriumnivå under 125 mmol/l har blitt observert i opp til 2,7 % av pasienter i behandling med Trileptal med frekvens vanlige (se pkt. 4.4). I de fleste tilfeller er hyponatremi asymptomatisk og uten behov for dosejustering.

I svært sjeldne tilfeller er hyponatremi assosiert med tegn og symptomer som krampeanfoll, forvirring, nedsatt bevissthet, encefalopati, (se også Nevrologiske sykdommer for ytterligere bivirkninger), synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn), hypotyreose, brekninger og kvalme rapportert. Generelt oppstod lavt natriumnivå i løpet av de første 3 behandlingsmånedene, men det var også pasienter som utviklet serum-natriumnivå < 125 mmol/l mer enn ett år etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen hos barn var generelt lik den som ble observert i den voksne populasjonen (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om isolerte tilfeller av overdosering. Den maksimalt inntatte dosen var på ca. 48 gram.

Mulige symptomer som har blitt rapportert i forbindelse med overdosering med okskarbamazepin

Elektrolytt- og væskebalanse: Hyponatremi.

Øyesykdommer: Dobbeltsyn, forsnevring av pupillen, tåkesyn.

Gastrointestinale sykdommer: Kvalme, brekninger, hyperkinesi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Tretthet (fatigue).

Undersøkelser: Redusert respirasjonsfrekvens, forlenget QTc.

Nevrologiske sykdommer: Døsighet og søvnighet, svimmelhet, ataksi, nystagmus, tremor, koordinasjonsforstyrrelser (unormal koordinasjon), kramper, hodepine, koma, bevissthetstap, dyskinesi.

Psykiatriske lidelser: Aggresjon, agitasjon, forvirringstilstand.

Karsykdommer: Hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer thorax og mediastinum: Dyspnè.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter behov. Det bør vurderes magetømming og/eller inaktivering ved administrasjon av aktivt kull.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptikum, ATC-kode: N03A F02

Farmakodynamiske effekter

Den farmakologiske aktiviteten av okskarbazepin utøves hovedsakelig av metabolitten (MHD) (se pkt. 5.2). Virkningsmekanismen av okskarbazepin og MHD er trolig hovedsakelig basert på blokade av spenningssensitive natriumkanaler. Dette fører til stabilisering av hypereksiterte nervemembraner, hemming av gjentatte neurale avfyringer og forminsket forplantning av synaptiske impulser. I tillegg kan økt kaliumkonduktans og modulering av høyspenningaktiverte kalsumkanaler, også medvirke til

den antikonvulsive effekten av legemidlet. Det er ikke funnet signifikante interaksjoner med hjernens neurotransmittorer eller modulator reseptorer.

Okskarbazepin og dets aktive metabolitt (MHD), er potente og effektive antikonvulsiva hos dyr. Gnagere ble beskyttet mot generaliserte tonisk-kloniske, og til en mindre grad, kloniske anfall. Hos Rhesusaper med aluminium implantater, opphevet eller reduserte legemidlet frekvensen av kronisk tilbakevennende partielle anfall. Det ble ikke observert toleranseutvikling (dvs. svekket antikonvulsiv aktivitet) mot tonisk-kloniske anfall når mus og rotter ble behandlet daglig med okskarbazepin eller MHD, i henholdsvis 5 dager og 4 uker.

En prospektiv, åpen, multisenter, ikke-komparativ 24 ukers observasjonsstudie etter markedsføring har blitt gjennomført i India. Av en studiepopulasjon på 816 pasienter ble 256 pediatriske pasienter (1 måned til 19 år) med generaliserte tonisk-kloniske anfall (enten sekundære eller primære) behandlet med okskarbazepin monoterapi. Den første okskarbazepindosen hos alle pasienter > 6 år var 8-10 mg/kg/dag gitt i to delte doser. For de 27 pasientene i alderen 1 måned til 6 år var doseringsområdet for startdosen 4,62-27,27 mg/kg/dag og vedlikeholdsdosen 4,29-30,00 mg/kg/dag. Det primære endepunktet var reduksjon i anfallsfrekvens fra baseline ved uke 24. I aldersgruppen 1 måned til 6 år (n = 27) ble anfallsfrekvensen endret fra 1 [intervall] [1-12] til 0 [0-2], i aldersgruppen 7 år til 12 år (n = 77) ble frekvensen endret fra 1 [1-22] til 0 [0-1] og i aldersgruppen 13-19 år (n = 152) ble frekvensen endret fra 1 [1-32] til 0 [0-3]. Det ble ikke identifisert noen spesielle sikkerhetsrisiko hos pediatriske pasienter. Data som støtter nytte/risiko fra studien vedrørende barn under 6 år er ikke tilstrekkelige (se pkt. 4.2). Basert på data fra randomiserte, kontrollerte studier er ikke sikkerhet og effekt tilstrekkelig demonstrert, og bruk av okskarbazepin hos barn under 6 år anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

To randomiserte, rater-blindede, dosekontrollerte effektstudier (studie 2339 og studie 2340) ble utført hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til < 17 år (n = 31 pasienter i alderen 6 til < 17 år; n = 189 pasienter i alderen < 6 år). I tillegg ble det utført flere åpne studier som inkluderte barn. Generelt var sikkerhetsprofilen for okskarbazepin hos yngre barn (< 6 år) lik som den hos eldre barn (≥ 6 år). Imidlertid ble det i noen studier på yngre barn (< 4 år) og eldre barn (≥ 4 år) observert en ≥ 5 gangers forskjell i andelen pasienter med krampeanfall (henholdsvis 7,9 % og 1,0 %) og status epilepticus (henholdsvis 5 % og 1 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Trileptal tabletter blir okskarbazepin fullstendig absorbert og i utstrakt grad metabolisert til dets farmakologisk aktive metabolitt (MHD). Etter en enkel dose på 600 mg Trileptal mikstur til friske, frivillige menn under fastende betingelser, var gjennomsnittlig C_{maks} for MHD 24,9 µmol/l, med en korresponderende median t_{maks} på 6 timer.

I en massebalansestudie hos mennesker, skyldtes kun 2 % av den totale radioaktiviteten i plasma uomdannet okskarbazepin, mens ca. 70 % skyldtes MHD. Resten kunne tilskrives mindre sekundære metabolitter som raskt ble eliminert. Mat påvirket ikke hastighet eller grad av absorpsjon. Trileptal kan derfor gis med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum av MHD er 49 L. Ca. 40 % av MHD er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til albumin. Bindingsgraden var uavhengig av serumkonsentrasjonen innen det terapeutisk relevante området. Hverken okskarbazepin eller MHD bindes til alfa-1-syreglykoprotein. Okskarbazepin og MHD krysser placenta. Neonatal og maternal plasmakonsentrasjon av MHD var ved ett tilfelle like.

Biotransformasjon

Okskarbazepin omdannes raskt til MHD via cytosoliske leverenzymmer. MHD er primært ansvarlig for den farmakologiske effekten av Trileptal. MHD metaboliseres videre ved konjugering med

glukuronsyre. Små mengder (4 % av dosen) oksyderes til den farmakologisk inaktive metabolitten (10,11-dihydroksyderivat (DHD)).

Eliminasjon

Okskarbazepin utskilles fra kroppen overveiende i form av metabolitter, som hovedsakelig utskilles via nyrene. Mer enn 95 % av dosen gjenfinnes i urinen og mindre enn 1 % er uomdannet okskarbazepin. Fecal utskillelse utgjør mindre enn 4 % av den administrerte dosen. Ca. 80 % av dosen utskilles i urinen, enten som glukuronider av MHD (49 %) eller som uomdannet MHD (27 %). Inaktivt DHD utgjør ca. 3 % og konjugater av okskarbazepin utgjør 13 % av dosen. Okskarbazepin elimineres raskt fra plasma med en tilsynelatende halveringstid på mellom 1,3 og 2,3 timer. Den gjennomsnittlige tilsynelatende plasmahalveringstiden for MHD er $9,3 \pm 1,8$ timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Steady-state plasmakonsentrasjoner av MHD nås innen 2-3 dager når Trileptal gis 2 ganger daglig. Ved steady-state er farmakokinetikken av MHD lineær og viser doseproporsjonalitet i doseområdet 300-2400 mg/døgn.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikk og metabolisme av okskarbazepin og MHD ble undersøkt hos friske frivillige og pasienter med nedsatt leverfunksjon etter en enkel peroral dose på 900 mg. Mild til moderat grad av nedsatt leverfunksjon påvirket ikke farmakokinetikken av okskarbazepin og MHD. Trileptal er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig leversvikt.

Nedsatt nyrefunksjon: Det er en lineær korrelasjon mellom kreatinin clearance og renal clearance av MHD. Når Trileptal gis som en enkel 300 mg dose til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min), forlenges eliminasjonshalveringstiden av MHD med 60-90 % (16-19 timer), og AUC fordobles, sammenlignet med voksne med normal nyrefunksjon (10 timer).

Barn: Farmakokinetikken til Trileptal ble undersøkt i kliniske studier hos pediatriske pasienter som fikk Trileptal i doseområdet 10-60 mg/kg/dag. Vektjustert MHD-clearance reduseres når alder og vekt nærmer seg alder og vekt hos voksne. Gjennomsnittlig vektjustert clearance hos barn i alderen 4 til 12 år er ca. 40 % høyere enn hos voksne. MHD-eksponering hos disse barna forventes derfor å være ca. 2/3 sammenlignet med voksne som får en tilsvarende, vektjustert dose. Når vekten øker hos pasienter fra 13 år og oppover forventes vektjustert MHD-clearance å bli lik den som er observert hos voksne.

Graviditet: Data fra et begrenset antall kvinner indikerer at plasmanivået av MHD kan minke gradvis gjennom en graviditet (se pkt. 4.2 og 4.6).

Eldre: Etter administrasjon av enkle (300 mg) og gjentatte doser (600 mg/døgn) Trileptal til frivillige eldre (60-82 år), var maksimal plasmakonsentrasjon og AUC for MHD 30-60 % høyere enn hos yngre frivillige (18-32 år). Sammenligning av kreatinin clearance hos yngre og eldre frivillige, kan tyde på at denne forskjellen skyldes aldersrelaterte reduksjoner i kreatinin clearance. Det er ikke nødvendig med spesielle doseanbefalinger da de terapeutiske dosene tilpasses individuelt.

Kjønn: Det er ikke funnet kjønnsrelaterte farmakokinetiske forskjeller hos barn, voksne eller eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data tyder ikke på spesiell risiko for mennesker. Dette er basert på toksisitetsstudier med gjentatt dosering og sikkerhetsfarmakologiske- og gentoksisitetsstudier med okskarbazepin og den farmakologisk aktive metabolitten monohydroksyderivat (MHD).

Immunotoksitet

Immunstimulerende forsøk hos mus, viste at MHD (og til en mindre grad okskarbazepin) kan indusere forsinket hypersensitivitet.

Mutagenitet

In vitro gentoksisitetsstudier har gitt motstridende resultater. Okskarbazepin økte mutasjonsfrekvensen i en *in vitro* Ames test i fravær av metabolsk aktivering i en av fem bakteriestammer. Okskarbazepin og MHD gav økning i kromosomavvik og/eller polyploiditet i et *in vitro* studie med CHO celler i fravær av metabolsk aktivering. MHD gav negativ resultat i Ames test, og ingen mutagen eller klastogen aktivitet ble funnet for hverken okskarbazepin eller MHD i V79 celler *in vitro*. Okskarbazepin og MHD var begge negative for klastogene eller aneugene effekter (dannelse av mikronukleus) i et *in vivo* rottebeinmargsassay.

Reproduksjonstoksisitet

Standard reproduksjonstoksisitetsstudier hos gnagere og kaniner avslørte effekter som økt insidens av embryoføtal mortalitet og/eller en viss forsinkelse i antenatal og/eller postnatal vekst av avkommet ved maternotoksiske doser. Det var en økning i føtale misdannelser hos rotter i én av de åtte embryoføtale toksisitetsstudiene, utført med enten okskarbazepin eller MHD, ved doser som også gav maternotoksisitet (se pkt. 4.6). Den samlede dokumentasjonen fra alle dyrestudier indikerer at okskarbazepin har lite teratogent potensial ved doser relevant for mennesker. Dyrestudiene var imidlertid utilstrekkelige til å utelukke en teratogen effekt av okskarbazepin.

I studier på rotter var fertilitet hos begge kjønn upåvirket av okskarbazepin eller MHD ved orale doser opp til henholdsvis 150 og 450 mg/kg/dag. Forstyrrelser i østrogensyklusen og redusert antall gule legemer, implantasjoner og levende embryoer ble imidlertid observert hos hunndyr ved den høyeste dosen (450 mg/kg/dag) av MHD.

Karsinogenitet

I karsinogenitetsstudier ble det induisert levertumorer (hos rotter og mus), testikkeltumorer (hos rotter) og granulære celletumorer i genitaltraktus hos hunnrotter. Levertumorene var mest sannsynlig en konsekvens av induksjonen av mikrosomale leverenzym; en induktiv effekt, som selv om den ikke kan utelukkes, er svak eller ikke-eksisterende hos pasienter som behandles med Trileptal. Tumorer i testiklene kan ha blitt induert av økte konsentrasjoner av luteiniserende hormon. Da slike økninger ikke opptrer hos mennesker, ansees ikke disse tumorene å være av klinisk betydning. I en karsinogenitetsstudie med MHD hos rotter, ble det sett en doserelatert økning i insidensen av granulære celletumorer i hunnens kjønnsorganer (cervix og vagina) etter eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer. Mekanismen bak utviklingen av disse tumorene er ikke fullstendig klarlagt, men kan relateres til økte østradiolnivåer spesifikt for rotter. Den kliniske betydningen av disse tumorene er derfor uklar.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Propylparahydroksybenzoat (E 216)
Sakkarinnatrium
Sorbinsyre (E 200)
Makrogolstearat
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Gul plomme/sitronaroma (inneholder etanol)
Askorbinsyre (E 300)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Karmellosenatrium
Propylenglykol (E 1520)
Sorbitol, flytende, ikke-krySTALLiserende (E 420)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Åpnet flaske må brukes innen 7 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun (amber) type III glassflaske med barnesikring. Flasken inneholder 250 ml mikstur, suspensjon.

En doseringssprøyte (10 ml) og en plastpropp til sprøyten finnes også i pakningen. Doseringssprøyten er gradert per 0,5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Trileptal mikstur skal oppbevares utilgjengelig for barn.

Ryst flasken godt umiddelbart før dosen trekkes opp. Den forskrevne dosen trekkes opp fra flasken med den vedlagte doseringssprøyten. Skru flasken godt igjen etter bruk og tørk av sprøyten med en ren, tørr serviett etter bruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 00-8131

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:	31. oktober 2001
Dato for siste fornyelse:	10. juli 2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.09.2023