

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Trileptal 60 mg/ml oral suspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 60 mg oxkarbazepin.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje ml innehåller också 175 mg sorbitol (E 420), 25 mg propylenglykol (E 1520), 0,30 mg propylparahydroxibensoat (E 216), 1,20 mg metylparahydroxibensoat (E 218) och 0,8 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Beige-vit till lätt rödbrunfärgad oral suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

I såväl monoterapi som tilläggsbehandling inleds

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

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

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

Dos i milligram (att ges två gånger dagligen)	Dos i milliliter (att ges två gånger dagligen)
45 - 75 mg	1,0 ml
76 - 105 mg	1,5 ml
106 - 135 mg	2,0 ml
136 - 165 mg	2,5 ml
166 - 195 mg	3,0 ml
196 - 225 mg	3,5 ml
226 - 255 mg	4,0 ml

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

1 096 - 1 125 mg	18,5 ml
1 126 - 1 155 mg	19,0 ml
1 156 - 1 185 mg	19,5 ml
1 186 - 1 215 mg	20,0 ml

Koncentrationsbestämning

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

Plasmakoncentrationsbestämning av oxkarbazepin eller MHD är inte rutinmässigt motiverat. Det kan dock vara användbart i situationer där man förväntar sig förändring i MHD-clearance (se avsnitt 4.4). Vid sådana situationer kan Trileptal-dosen justeras (baserat på plasmakoncentrationer uppmätta 2-4 timmar efter dosering) för att bibehålla maximala MHD-plasmakoncentrationer < 35 mg/l.

Vuxna

Monoterapi

Rekommenderad startdos

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

Underhållsbehandling

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

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

antiepileptika till Trileptal i monoterapi har en dos på 2 400 mg/dag visats vara effektiv.

Maximal rekommenderad dos

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

Tilläggsbehandling

Rekommenderad startdos

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

Underhållsbehandling

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

Maximal rekommenderad dos

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

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

Äldre (från 65 år)

Inga särskilda doseringsrekommendationer krävs för äldre patienter eftersom terapeutiska doser justeras individuellt. Dosjustering rekommenderas hos äldre patienter med nedsatt

njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se information nedan om dosering vid nedsatt njurfunktion). Natriumnivåer måste kontrolleras noggrant hos patienter med risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Dosökning hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva noggrannare observation.

Pediatrisk population

Rekommenderad startdos

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

Underhållsdos

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

Maximal rekommenderad dos

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

Trileptal rekommenderas till barn från 6 års ålder och uppåt.

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

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

Administreringssätt

Innan användning ska flaskan med Trileptal oral suspension skakas kraftigt i minst 10 sekunder och dosen därefter omedelbart mätas upp. Den förskrivna dosen av oral suspension ska dras upp ur flaskan med hjälp av den spruta som finns i förpackningen.

Trileptal oral suspension kan sväljas direkt från sprutan eller kan blandas i ett litet glas med vatten innan administreringen. Efter varje användningstillfälle ska flaskan stängas och utsidan av sprutan torkas av med en torr och ren pappersnäsduk.

Trileptal kan tas såväl med som utan föda.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

Patienter som uppvisat överkänslighetsreaktioner mot karbamazepin måste informeras om att ungefär 25-30 % av dessa patienter kan råka ut för överkänslighetsreaktioner (t ex allvarliga hudreaktioner) även vid användning av Trileptal (se avsnitt 4.8). Överkänslighetsreaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner av multi-organ karaktär, kan även inträffa hos patienter utan tidigare överkänslighet mot karbamazepin. Dessa reaktioner kan påverka hud, lever, blod och lymfsystemet eller andra organ, antingen enskilt eller tillsammans som del av en systemisk reaktion (se avsnitt 4.8). Generellt gäller att Trileptal omgående ska utsättas om symtom som tyder på överkänslighetsreaktion uppträder.

Hudeffekter

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och erythema multiforme, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av Trileptal. Patienter med allvarliga hudreaktioner kan

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Allel HLA-A*3101 – Annan härkomst

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

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

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

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

Begränsningar med genetisk screening

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

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

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

Risk för förvärrande av anfall

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

Hyponatremi

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

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

försämring av hjärtats retledningsförmåga, ska patienter med tidigare konduktionsstörningar (t ex AV-block, arytmi) följas noggrant.

Hypotyreoidism

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

Leverfunktion

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

Njurfunktion

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

Hematologiska effekter

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

Självmondsbeteende

Suicidtankar och självmondsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmondsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för oxkarbazepin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmondsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmondsbeteende uppstår.

Hormonella antikonceptionsmedel

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

Alkohol

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

Utsättande

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

Plasmakoncentrationsbestämning

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

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

Annat

Trileptal oral suspension innehåller små mängder etanol (alkohol) 0,8 mg per ml. Den innehåller också parabener vilka kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). Den innehåller sorbitol och patienter med hereditär fruktosintolerans bör därför inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enzyminduktion

In vitro och *in vivo* är oxkarbazepin och dess farmakologiskt aktiva metabolit (monohydroxiderivat, MHD) svaga inducerare av cytokrom P450-enzymerna CYP3A4 och CYP3A5, vilka ansvarar för metabolismen av ett stort antal läkemedel, t ex

immunosuppressiva medel (t ex ciklosporin, takrolimus), perorala antikonceptionsmedel (se nedan) och vissa andra antiepileptika (t ex karbamazepin). Detta resulterar i lägre plasmakoncentration av dessa läkemedel (se nedan tabellöversikt av resultaten med andra antiepileptiska läkemedel).

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

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

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

Enzymhämning

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

Antiepileptika och enzyminducerande läkemedel

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

Översikt över interaktioner mellan Trileptal och andra antiepileptika

Samtidigt administrerat antiepileptikum	Trileptals påverkan på det andra antiepileptiska läkemedlet	Det andra antiepileptiska läkemedlets påverkan på MHD
	Koncentration	Koncentration
Karbamazepin	0-22 % minskning (30 % ökning av karbamazepin-epoxid)	40 % minskning
Klobazam	Ej undersökt	Ingen påverkan
Felbamat	Ej undersökt	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Fenobarbital	14-15 % ökning	30-31 % minskning
Fenytoin	0-40 % ökning	29-35 % minskning

Valproinsyra	Ingen påverkan	0-18 % minskning
--------------	----------------	------------------

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

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

Andra läkemedelsinteraktioner

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel

Trileptal kan resultera i att den terapeutiska effekten sviktar för orala preventivmedel innehållande etinylestradiol (EE) och

levonorgestrel (LNG) (se avsnitt 4.4 och 4.5). Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda högeffektiva preventivmetoder (helst icke-hormonella; t ex intrauterint inlägg) under behandling med Trileptal.

Graviditet

Allmän risk relaterad till epilepsi och antiepileptika:

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

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

Risker relaterade till oxkarbazepin:

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

Med beaktande av ovanstående data:

- Om kvinnor som behandlas med Trileptal blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av detta läkemedel noggrant utvärderas igen. Minsta effektiva dos ska ges och

monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt, åtminstone under de tre första månaderna av graviditeten.

- Under graviditet ska inte effektiv antiepileptisk behandling avbrytas, eftersom en försämring av sjukdomstillståndet är skadligt både för modern och fostret.

Övervakning och prevention:

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

Hos det nyfödda barnet:

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

Amning

Oxkarbazepin och dess aktiva metabolit (MHD) passerar över i bröstmjolk hos människa. Begränsade data tyder på att ammade

spädbarns MHD-plasmakoncentrationer är 0,2-0,8 mikrog/ml, vilket motsvarar upp till 5 % av moderns MHD-plasmakoncentration. Även om exponeringen verkar vara låg, kan en risk för spädbarnet inte uteslutas. Därför ska både fördelen med amning och den potentiella risken för biverkningar hos spädbarnet övervägas när beslut fattas om amning ska ske medan Trileptal används. Vid amning ska barnet övervakas för biverkningar som dåsighet och försämrad viktökning.

Fertilitet

Det finns inga humandata avseende fertilitet.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Säkerhetsprofilen baseras på biverkningar som noterats i kliniska prövningar, och som bedömts vara relaterade till Trileptal.

Dessutom har hänsyn tagits till kliniskt betydelsefulla rapporter om biverkningar från kända behandlingsprogram och erfarenheter från behandling efter godkännandet.

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

Tabell 1 Biverkningar

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	leukopeni.
Sällsynta	benmärgsdepression, aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, neutropeni.
Mycket sällsynta	trombocytopeni.
Immunsystemet	
Sällsynta	anafylaktiska reaktioner.
Mycket sällsynta	överkänslighetsreaktioner [#] .
Endokrina systemet	
Vanliga	viktökning
Mindre vanliga	hypotyreoidism.

Metabolism och nutrition	
Vanliga	hyponatremi [†] .
Sällsynta	SIADH-liknande tillstånd med tecken och symtom på letargi, illamående, yrsel, minskad serum(blod)osmolalitet, kräkningar, huvudvärk, konfusionstillstånd eller andra neurologiska tecken och symtom.
Psykiska störningar	
Vanliga	agitation (t ex nervositet), affektlabilitet, konfusionstillstånd, depression, apati.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	somnolens, huvudvärk, yrsel.
Vanliga	ataxi, tremor, nystagmus, koncentrationssvårigheter, amnesi, talsvårigheter (inklusive dysartri); mer frekvent under upptitrering av Trileptaldosen.
Ögon	
Mycket vanliga	diplopi.
Vanliga	dimsyn, synrubbning.
Öron och balansorgan	
Vanliga	vertigo.
Hjärtat	

Mycket sällsynta	AV-block, arytmier.
Blodkärl	
Mindre vanliga	hypertension.
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Kräkningar, illamående.
Vanliga	diarré, buksmärtor, förstoppning.
Mycket sällsynta	pankreatit och/eller förhöjda lipaser och/eller amylaser.
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	hepatit.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	utslag, alopeci, akne.
Mindre vanliga	urtikaria.
Sällsynta	läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).
Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), angioödem, erythema multiforme (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta	Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Trileptal. Mekanismen, genom vilken Trileptal påverkar

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

Beskrivning av vissa biverkningar

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

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

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Symtom

Elektrolyt- och vätskebalans: hyponatremi

Ögon: diplopi, mios, dimsyn

Magtarmkanalen: illamående, kräkningar, hyperkinesi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället: trötthet

Undersökningar: sänkt andningsfrekvens, QTc-förlängning

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

Psykiska störningar: aggression, agitation, konfusionstillstånd

Blodkärl: hypotension

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: dyspné

Hantering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, ATC-kod: N03AF02

Farmakodynamiska effekter

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

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

En prospektiv, öppen, multicenter, icke-jämförande, 24 veckor lång observationsstudie efter marknadsgodkännandet har utförts i Indien. Av den totala studiepopulationen om 816 patienter behandlades 256 pediatrika patienter (i åldrarna 1 månad till 19 år) med generaliserade tonisk-kloniska anfall (antingen sekundära eller primära) med oxkarbazepin som monoterapi. Den initiala oxkarbazepindosen för samtliga patienter > 6 år var 8-10 mg/kg/dag givet i 2 uppdelade doser. För de 27 patienterna i

åldern 1 månad till 6 år var dosintervallet för initialdosen 4,62-27,27 mg/kg/dag och underhållsdosen 4,29-30,00 mg/kg/dag. Det primära effektmåttet var minskning i anfallsfrekvens från utgångsvärdet vid vecka 24. I åldersgruppen 1 månad till 6 år (n=27) ändrades antalet anfall från 1 [intervall] [1-12] till 0 [0-2], i åldersgruppen 7 år till 12 år (n=77) ändrades frekvensen från 1 [1-22] till 0 [0-1] och i åldersgruppen 13-19 år (n=152) ändrades frekvensen från 1 [1-32] till 0 [0-3]. Inga specifika säkerhetsproblem hos pediatrika patienter identifierades. Data som stödjer nytta/risk för barn som är yngre än 6 år är otillräckliga (se avsnitt 4.2).

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

Pediatrik population

Två randomiserade bedömarblindade (rater-blinded) doskontrollerade effektstudier (Studie 2339 och Studie 2340) har utförts hos pediatrika patienter i åldrarna 1 månad till < 17 år (n=31 patienter i åldern 6 till < 17 år; n=189 patienter i åldern < 6 år). Dessutom har ett antal öppna studier som inkluderade barn utförts. I allmänhet var säkerhetsprofilen för oxkarbazepin hos yngre barn (< 6 år) likartad med den som sågs hos äldre barn (≥ 6 år). I vissa studier med yngre barn (< 4 år) och äldre barn (≥ 4 år) sågs dock en ≥ 5 -faldig skillnad i andelen patienter med kramper (7,9 % respektive 1,0 %) och status epilepticus (5 % respektive 1 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

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

Distribution

Skenbar distributionsvolym för MHD är 49 liter.

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

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

Metabolism

Oxkarbazepin reduceras snabbt av cytosolenzymer i levern till MHD, vilken huvudsakligen svarar för den farmakologiska effekten hos Trileptal. MHD metaboliseras vidare genom konjugering med

glukuronsyra. Mindre mängder (4 % av dosen) oxideras till den farmakologiskt inaktiva metaboliten (10, 11-dihydroxiderivat, DHD).

Eliminering

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

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

Dosproportionalitet

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

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetik och metabolism för oxkarbazepin och MHD utvärderades hos friska frivilliga och patienter med nedsatt leverfunktion efter en peroral engångsdos på 900 mg. Lätt till

måttlig nedsättning av leverfunktionen påverkade inte farmakokinetiken för oxkarbazepin och MHD. Trileptal har inte prövats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Barn

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

Graviditet

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

Äldre

Då Trileptal gavs i engångsdos (300 mg) och upprepad dosering (600 mg/dag) till äldre frivilliga försökspersoner (i åldern 60-82 år)

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

Kön

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet med oxkarbazepin och den farmakologiskt aktiva metaboliten monohydroxiderivat (MHD) tyder inte på några särskilda risker för människa.

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

Immunotoxicitet

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

Mutagenicitet

Oxkarbazepin ökade mutationsfrekvenser i ett Ames test *in vitro* i frånvaro av metabolisk aktivering i en av fem bakteriestammar. Oxkarbazepin och MHD gav ökningar av kromosomavvikelser och/eller polyploidi i "Chinese hamster ovary assay" *in vitro* i

frånvaro av metabolisk aktivering. MHD var negativ i Ames testet och ingen mutagen eller klastogen aktivitet sågs med varken oxkarbazepin eller MHD hos V79 "Chinese hamster celler" *in vitro*. Oxkarbazepin och MHD var båda negativa för klastogena och aneugena effekter (bildande av mikrokärnor) i ett *in vivo* test på råttbenmärg.

Reproduktionstoxicitet

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

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

Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudierna inducerades levertumörer (råttor och mus), testikeltumörer (råttor) och granularcellstumörer i genitalierna hos honor (råttor) hos behandlade djur. Uppkomsten av levertumörer är sannolikt en konsekvens av hepatisk mikrosomal enzyminduktion, en induktionseffekt som, även om den inte kan uteslutas är föga uttalad eller ej förekommande hos patienter som behandlas med Trileptal. Testikeltumörer kan ha inducerats av förhöjda koncentrationer luteiniserande hormon. Då en sådan

ökning inte observerats hos människa antas dessa tumörtyper inte vara kliniskt relevanta. En dosrelaterad ökning av förekomsten av granularcellstumörer i genitalier (cervix och vagina) på honråtta noterades i karcinogenicitetsstudien på råtta med MHD. Dessa effekter uppträdde vid expositions nivåer jämförbara med den förväntade kliniska expositionen. Den bakomliggande mekanismen för utvecklande av dessa tumörer är inte fullt utredd men kan vara relaterat till ökade estradiolkoncentrationer specifika för råtta. Den kliniska relevansen av dessa tumörer oklar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

När flaskan har öppnats är suspensionen hållbar i sju veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun (bärnstensfärgad) typ III glasflaska innehållande 250 ml oral suspension. Flaskan har ett barnskyddande lock och är förpackad i en kartong tillsammans med en 10 ml oral spruta av polypropen samt en adapter, som ska tryckas ned i flaskhalsen.

Förpackningsstorlek: 1 flaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB

Box 1218

164 28 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17348

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2 november 2001

Förnyat godkännande: 26 oktober 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-13

