

Trileptal®

MR F_f

Novartis

Filmdragerad tablett 150 mg

(Ljust gröngråa, ovala, något bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor, märkta med T/D på ena och C/G på den andra)

Antiepileptika

Aktiv substans:

Oxkarbazepin

ATC-kod:

N03AF02

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Trileptal® filmdragerad tablett 150 mg, 300 mg och 600 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-04-13.

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.

Kontraindikationer

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

Dosering

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-dos en ökas i långsammare takt (se avsnitt Interaktioner).

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 Varningar och försiktighet). 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

mindre än 30 ml/min) (se information nedan om dosering vid nedsatt njurfunktion). Natriumnivåer måste kontrolleras noggrant hos patienter med risk för hyponatremi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 iaktas när administrering sker vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

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 uppnåddas inom två veckor på 30-46 mg/kg/dag visats vara effektiva och vältolerade 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 Farmakokinetik).

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

Tabletterna är skårade och kan delas i två halvor för att underlätta sväljning av tabletten. Tabletten kan dock ej delas i lika stora doser. För barn som inte kan svälja tabletter eller om rätt dosering inte kan erhållas med tabletter finns Trileptal oral suspension att tillgå.

Trileptal kan tas såväl med som utan föda.

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 Biverkningar).

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 Biverkningar). 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 Kontraindikationer).

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, komorbiditet er 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 Biverkningar) 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, arytmier) följas noggrant.

Hypotyreoidism

Hypotyreoidism är en biverkning (med frekvens "mindre vanliga", se avsnitt Biverkningar) av oxkarbazepin. Med tanke på hur viktiga tyreoidhormonerna är för barns utveckling efter födsel, rekommenderas monitorering av tyreoidfunktionen 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 Dosering och Farmakokinetik).

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 Dosering och Farmakokinetik).

Hematologiska effekter

Sällsynta rapporter om agranulocytos, aplastisk anemi och pancytopeni har setts hos patienter som behandlats med Trileptal efter godkännandet (se avsnitt Biverkningar). 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 Interaktioner). Kompletterande icke-hormonellt skydd mot graviditet rekommenderas vid behandling med Trileptal.

Alkohol

Försiktighet måste iaktas 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 Dosering).
- graviditet (se avsnitt Graviditet och 5).
- samtidig användning av leverenzyminducerande läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

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 immunsuppressiva 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 samtida 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 Varningar och försiktighet). Andra pålitliga antikonceptionsmetoder bör användas.

Enzymhämmning

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 Dosering).

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 läkemedlets Koncentration	Det andra antiepileptiska läkemedlets påverkan på MHD Koncentration
Karbamazepin	0-22 % minskning (30 % ökning av karbamazepin-epoxid)	40 % minskning
Klobazam	Ej undersökt	Ingen påverkan
Felbamet	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.

Graviditet

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 Varningar och försiktighet och Interaktioner).

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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

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. Biverkningar 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 Varningar och försiktighet).
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 Varningar och försiktighet). 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), synrubbingar (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 Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

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

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

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, bröstorg och mediastinum: dyspné

Hantering

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

Farmakodynamik

Farmakodynamiska effekter

Den farmakologiska effekten hos oxkarbazepin utövas främst genom metaboliten MHD (se avsnitt Farmakokinetik). Verkningsmekanismen hos oxkarbazepin och MHD anses huvudsakligen basera sig på blockering av spänningssensitiva 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 högsäningsaktiverade 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 marknads godkännandet 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 Dosering).

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 Dosering).

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 %).

Farmakokinetik

Absorption

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

Då Trileptal 600 mg gavs i engångsdos till friska, frivilliga män, som var fastande, var det genomsnittliga $C_{\max}$ -värdet för MHD 34 mikromol/l, med motsvarande median $t_{\max}$ på 4,5 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 Graviditet).

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.

Prekliniska uppgifter

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 råttor. 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 ökning 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 cells" *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 Graviditet).

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 Graviditet).

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 honråttor noterades i karcinogenicitetsstudien på råttor 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 råttor. Den kliniska relevansen av dessa tumörer oklar.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Trileptal 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg oxkarbazepin.

Trileptal 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg oxkarbazepin.

Trileptal 600 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg oxkarbazepin.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

kolloidal vattenfri kiseldioxid

mikrokristallin cellulosa

hypromellos

krospovidon

magnesiumstearat.

Tabletthölje:

hypromellos

talk
titandioxid (E 171).

Tabletthölje 150 mg innehåller dessutom:

makrogol 4000
gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)
svart järnoxid (E 172).

Tabletthölje 300 mg innehåller dessutom:

makrogol 8000
gul järnoxid (E 172).

Tabletthölje 600 mg innehåller dessutom:

makrogol 4000
röd järnoxid (E 172)
svart järnoxid (E 172).

Blandbarhet

Ej tillämpligt.

Miljöpåverkan

Oxkarbazepin

Miljörisk: Användning av oxkarbazepin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Oxkarbazepin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Oxkarbazepin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.1361 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 993.56 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Ibacon Project 106301210):

ErC₅₀ 72 h (growth rate) = 12.8 mg/L

NOEC 72 h = 0.534 mg/L

Crustacean (Waterflea, Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 24 h (immobilisation) > 100.0 mg/L, (OECD 202) (Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No.: 880062)

Fish (Zebrafish, Danio rerio):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 100.0 mg/L, (OECD 203) (Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No.: 880063)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition (activated sludge microorganisms)

EC₅₀ 3 h > 320.0 mg/L (OECD 209), (Ciba-Geigy Crop Protection, TF: Bericht zu test 110)

PNEC = 12.8 mg/L / 1000 = 12.8 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used, if acute toxicity values for 3 trophic levels are available. The EC₅₀ for green algae growth inhibition has been used for this calculation since it is the most sensitive endpoint of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.1361 µg/L / 12.8 µg/L = 0.0106, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of oxcarbazepine has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

2.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301E). (Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Test No: 821376)

Justification of chosen degradation phrase:

Oxcarbazepine does not pass the criteria for ready biodegradability. Therefore, the phrase 'Oxcarbazepine is potentially persistent' is used.

Bioaccumulation

Partition coefficient:

Log D (at pH 7.4) = 1.31 (experimentally determined, method unknown) (Novartis internal data; no report / reference available).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

The octanol-water partition coefficient for oxcarbazepine remains below the screening criteria for a bioaccumulative substance of a log Kow of 4. Therefore, the phrase 'Oxcarbazepine has low potential for bioaccumulation' is chosen.

Excretion (metabolism)

Oxcarbazepine is cleared from the body mostly in the form of metabolites, which are predominantly excreted by the kidneys. More than 95% of the dose appears in the urine, with less than 1% as unchanged oxcarbazepine. Fecal excretion accounts for less than 4% of the administered dose. Approximately 80% of the dose is excreted in the urine either as glucuronides of the 10-monohydroxy derivative (MHD) of

oxcarbazepine (49%) or as unchanged MHD (27%), whereas the inactive 10, 11-dihydroxy derivative (DHD) accounts for approximately 3% and conjugates of oxcarbazepine account for 13% of the dose. (Novartis Core Data Sheet for TRILEPTAL (oxcarbazepine))

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Ibacon Project 106301210: Oxcarbazepine: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an algal growth inhibition test. Project 106301210. Final report: May 18, 2016.
- Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No.: 880063, 1988
- Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Project No.: 880062, 1988
- Ciba-Geigy Crop Protection, TF: Bericht zu test 110
- Ciba-Geigy, Ecotoxicology, Test No: 821376, 1983
- Novartis Core Data Sheet for TRILEPTAL (oxcarbazepine), Version 2.2, 17 July 2017

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerade tabletter.

Trileptal 150 mg filmdragerade tabletter

Ljust gröngråa, ovala, något bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor, märkta med T/D på ena och C/G på den andra.

Trileptal 300 mg filmdragerade tabletter

Gula, ovala, något bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor, märkta med TE/TE på ena och CG/CG på den andra.

Trileptal 600 mg filmdragerade tabletter

Ljusrosa, ovala, något bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor, märkta med TF/TF på ena och CG/CG på den andra.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mg Ljust gröngråa, ovala, något bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor, märkta med T/D på ena och C/G på den andra

100 styck blister, 185:03, F

50 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 300 mg Gula, ovala, något bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor, märkta med TE/TE på ena och CG/CG på den andra

100 styck blister, 322:89, F

50 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 600 mg Ljusrosa, ovala, något bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor, märkta med TF/TF på ena och CG/CG på den andra

100 styck blister, 588:68, F

50 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*