ع (مثل كاربامازيبين). هذا يؤدي إلى خفض
ى المصل (انظر الجدول أدناه الذي يلخص النتائج
خرى).
يؤدي أوكسكاربازيبين و MHD إلى تحريض
جلوكورونيل ترانسفيريز (دراسة غير نوعية
من غير المتوقع أن يكون لهما في الجسم الحي
لى الأدوية التي تُطرَح أساساً بالتقارن عن طريق
رونيل ترانسفيريز. وحتى بالنظر إلى ضعف
أوكسكاربازيبين و MHD، قد يلزم خفض جرعة
عند وقف العلاج بترابيلتال؛ يجب اتخاذ القرار
مراقبة الإكلينيكية وقياس المستويات في البلازما.

ونية

على إيثينيل إستراديول وليفونورجسترِيل، وهما
نع الحمل. وقد انخفض متوسط AUC الخاص
نورجسترِيل بنسبة 48- 52% و 32-52%، على
تعمال المتزامن لترابيلتال قد يُبطل فاعلية وسائل
(انظر **التحذيرات والاحتياطات**). يجب استعمال
الحمل.

رى المضادة للصرع

ة بحث التأثيرات الممكنة بين ترابيلتال والأدوية
ع.
المحرضات القوية لسيتوكروم P450 (مثل
، وفينوباربيتال) تخفض مستويات MHD في

ع أو أكثر من مضادات الصرع بالتزامن مع
مراعاة ضبط الجرعة بشكل دقيق و/أو مراقبة
على أساس فردي.
AUC و C_{min} ملخصة في الجدول التالي:

الأدوية المضادة للصرع وترابيلتال	
تأثير ترابيلتال على الدواء المضاد للصرع: C_{min} :	تأثير الدواء المضاد للصرع على MHD (**) AUC
0- 22% نقص (30% زيادة في كاربامازيبين إيبوكسيد)	40% نقص
لم يتم دراسته	لا تأثير
لم يتم دراسته	لا تأثير
لا تأثير (*)	لا تأثير
14- 15% زيادة	30- 31% نقص
0- 40% زيادة	29- 35% نقص
لا تأثير	0- 18% نقص

C أو AUC أو C_{max}
المونوهيدروكسي (منيض أوكسكاربازيبين النشط

مع ترابيلتال.

، وإريثرومايسين، وفيلوكسازين، ووارفارين،
على حرائك MHD الدوائية.
ينية مرضى يُعالجون بمضادات الاكتئاب ثلاثية
تأثرات يُعتد بها إكلينيكياً.
للبتيوم وبين أوكسكاربازيبين إلى زيادة السمية

عية للصرع والأدوية المضادة للصرع

وهات في نسل النساء اللاتي لديهن صرع أعلى
أضعاف عن المعدل 3% الذي يحدث في عموم
تي تلقين العلاج، وُجدت الزيادة في التشوهات
تلقين علاجاً مؤتلفاً. ولم يكن في الإمكان تحديد إلى
ص و/أو المرض مسئولاً عن ذلك.
ينبغي وقف العلاج الفعال المضاد للصرع، وذلك
لكل من الأم والجنين.

المخاطرة المتعلقة بأوكسكاربازيبين

لا توجد سوى بيانات محدودة عن الاستعمال في النساء الحوامل.
في الدراسات على الحيوانات، لوحظت زيادة وفيات الأجنة، وتأخر النمو، وحدوث تشوهات، مع الجرعات العالية السامة للأم (انظر **البيانات قبل الإكلينيكية**).
إذا حدث حمل لدى سيدة تتلقى ترابيلتال – أو إذا كانت تخطط لذلك – أو إذا لزم البدء في استعمال ترابيلتال أثناء الحمل، يجب إعادة التفكير في الحاجة لاستعمال ترابيلتال. هذا مهم على نحو خاص خلال الشهور الثلاثة الأولى من الحمل. يجب استعمال أقل جرعة فعالة. في النساء اللاتي في سن الإنجاب، يجب إعطاء ترابيلتال كعلاج أحادي بقدر الإمكان، على الأقل خلال الشهور الثلاثة الأولى من الحمل. يجب توجيه النصح للمريضات بشأن إمكانية زيادة مخاطرة التشوهات، وإعطاؤهن الفرصة للفحص قبل الولادة.
لا ينبغي وقف العلاج الفعال المضاد للصرع بأوكسكاربازيبين أثناء الحمل، وذلك لأن تفاقم المرض يسبب الأذى لكل من الأم والجنين.

المراقبة والوقاية

قد يحدث نقص في حمض الفوليك أثناء الحمل. وقد أشارت التقارير إلى أن مضادات الصرع تؤدي إلى تفاقم هذه الحالة. ونقص حمض الفوليك قد يساهم في زيادة معدل حدوث تشوهات الأجنة. لذلك يوصى بإعطاء حمض فوليك تكميلي قبل وأثناء الحمل.
يجب استبعاد أو علاج نقص فيتامين ب12.

المواليد

أشارت التقارير إلى أن مضادات الصرع تسبب اضطرابات في التجلط لدى المواليد. لذلك على سبيل الاحتياط، يجب مراعاة إعطاء فيتامين ك1 كإجراء وقائي في الأسابيع القليلة الأخيرة من الحمل. ولكن يجب إعطاء فيتامين ك1 للمولود.
في حالات نادرة، كان العلاج المضاد للصرع مصحوباً بنقص كالسيوم الدم لدى المولود، مما أدى إلى صعوبات في أيض فوسفات الكالسيوم ومعدنة العظام.

الإرضاع

يُفرز أوكسكاربازيبين ومنيضه الفعال MHD في لبن الثدي.
الآثار التي تحدث لدى الرضيع الذي يتعرض لترابيلتال غير معروفة. لذلك لا ينبغي إعطاء ترابيلتال للنساء المرضعات.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

قد يسبب ترابيلتال رغبة في النعاس (انظر **الآثار المناوئة**)، مما يؤدي إلى ضعف ردود الأفعال. لذلك يجب توخي الحذر الخاص عند قيادة السيارة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوئة

الآثار المناوئة الأكثر شيوعاً في التقارير، التي حدثت في أكثر من 10% من المرضى، هي النعاس، والصداع، والدوار، وازدواج الرؤية، والغثيان، والقيء، والشعور بالضعف.
في التجارب الإكلينيكية، كانت الآثار المناوئة في مُعظمها خفيفة إلى متوسطة الشدة وعابرة، وقد حدثت أساساً عند بدء العلاج.
تم تقييم نمط الآثار المناوئة لكل جهاز من أجهزة الجسم بناء على الأحداث المناوئة الناجمة عن ترابيلتال في التجارب الإكلينيكية. وقد أخذت أيضاً في الاعتبار التقارير ذات الدلالة الإكلينيكية من مرحلة ما بعد التسويق.

تقديرات التكرار طبقاً لتصنيف CIOMS III

شائع جداً (>1/10)، شائع (>1/100 إلى <1/10)، غير شائع (>1/1000 إلى <1/100)، نادراً (>1/10000 إلى <1/1000)، نادراً جداً (<1/10000).

اضطرابات الدم والجهاز اللمفاوي

غير شائع: نقص خلايا الدم البيضاء.
نادراً جداً: نقص الصفيحات، خمود النخاع العظمي، ندرة خلايا الدم الحبيبية، أنيميا لاتنسجية، نقص جميع خلايا الدم، نقص خلايا الدم المتعادلة.

اضطرابات الأيض والتغذية

شائع: نقص صوديوم الدم في أحوال إكلينيكية خاصة، وبصفة أكثر شيوعاً في المرضى المسنين (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).
في حالات نادرة جداً، قد يحدث نقص في صوديوم الدم يُعتد به إكلينيكياً (الصوديوم < 125 ملي مول/ لتر) في المرضى الذين يتلقون علاجاً بترابيلتال. وقد حدث ذلك عادةً خلال الثلاثة أشهر الأولى، ولكن يوجد مرضى لم تنخفض لديهم مستويات الصوديوم في المصل تحت 125 ملي مول/ لتر حتى بعد مرور أكثر من سنة على بدء العلاج (انظر **التحذيرات والاحتياطات**). كما توجد أيضاً تقارير عن حدوث نقص في صوديوم الدم مصحوب بأعراض مع نوبات، وتوهان، ونقص الإدراك، واعتلال دماغي (انظر **اضطرابات الجهاز العصبي**)، واضطرابات بصرية (مثل غشاوة الإبصار)، وقيء، وغثيان، ونقص حمض الفوليك.

في أحوال إكلينيكية خاصة، قد تحدث "متلازمة عدم كفاية إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول" (SIADH) أثناء العلاج بترابيلتال (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

اضطرابات نفسية

شائع: حالة تشويش، اكتئاب، خمول، تململ (مثلاً في شكل عصبية)، تقلقل وجداني.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائع جداً: نعاس (22.5%)، صداع (14.6%)، خفة الرأس (22.6%)، دوار (22.6%).
شائع: ترنح، رعشة، رأرأة العين، اضطرابات في الانتباه، اضطرابات في الذاكرة.

اضطرابات العين

شائع جداً: ازدواج الرؤية (13.9%).
شائع: غشاوة في الإبصار، اضطرابات بصرية.

اضطرابات قلبية

نادر جداً: اضطراب النظم القلبي، إحصار أذيني بطيني.

اضطرابات وعائية

ارتفاع ضغط الدم.

اضطرابات هضمية

شائع جداً: غثيان (14.1%)، قيء (11.1%).
شائع: إسهال، إمساك، ألم بطني.
نادراً جداً: التهاب البنكرياس، و/أو ارتفاع اللايبيز و/أو الأميليز.

اضطرابات كبدية مرارية

غير شائع: ارتفاع مستويات الترانسأمينيز و/ أو الفوسفاتيز القلوي.
نادراً جداً: التهاب كبدي (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

الجلد

شائع: طفح، سقوط الشعر، حب الشباب.
غير شائع: شرى (أرتيكاريا).
نادراً جداً: وذمة وعائية، متلازمة ستيفنس جونسون، انحلال جلدي سُمي ناخر (متلازمة لايل الناجمة عن الدواء)، حمامي متعددة الأشكال.

اضطرابات عامة

شائع جداً: تعب (12%).
شائع: وهن.

اضطرابات أخرى

شائع جداً: إحساس بالضعف (12%).
نادراً جداً: ذأب حمامي جهازي، حساسية مفرطة (تشمل حساسية مفرطة بأعضاء متعددة) تتصف بالطفح، والحمى. قد تحدث إصابات في أعضاء أو أجهزة أخرى، مثل الدم والجهاز الليمفاوي (مثلاً زيادة الخلايا الحمضية، نقص الصفيحات الدموية، نقص خلايا الدم البيضاء، اعتلال الغدد الليمفاوية، تضخم الطحال)، والكبد (مثلاً خلل في اختبارات الوظيفة الكبدية، التهاب كبدي)، والعضلات والمفاصل (مثلاً تورم المفاصل، ألم العضلات، ألم المفاصل)، والجهاز العصبي (مثلاً اعتلال دماغي كبدي)، والكلى (مثلاً وجود بروتين في البول، التهاب كلوي خلالي، فشل كلوي)، والرئتين (مثلاً ضيق التنفس، وذمة رئوية، ربو، تشنجات شُعبية، مرض رئوي خلالي)؛ وذمة وعائية وتفاعلات استهدافية (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).
في الدراسات الإكلينيكية في الأطفال من سن شهر إلى < 4 سنوات، كان الأثر المناوئ الأكثر شيوعاً في التقارير هو النعاس، وقد حدث في حوالي 11% من المرضى. وكانت الآثار المناوئة التي حدثت بمعدل تكرار ≤ 1% إلى < 10% (شائع) هي الترنح، والتهيج، والقيء، والخمول، والتعب، ورأرأة العين، والرعشة، ونقص الشهية، وارتفاع حمض البوليك في الدم.

تجاوز الجرعة

وردت تقارير عن حالات منعزلة لتجاوز الجرعة. وكانت الجرعة القصوى التي تم تناولها 24000 مجم. وقد تم علاج الأعراض وتعافى جميع المرضى.

العلامات والأعراض

يؤدي تجاوز الجرعة إلى أعراض مثل النعاس، وخفة الرأس، والغثيان، والقيء، وفرط الحركة، ونقص صوديوم الدم، والترنح، ورأرأة العين.

العلاج

لا يوجد ترياق نوعي. يتم تقديم العلاج المناسب للأعراض والعلاج الداعم. يجب التفكير في إزالة الدواء بغسيل المعدة و/ أو إبطال مفعول الدواء بإعطاء الفحم النشط. يوصى بمراقبة الوظائف الحيوية، مع توجيه الاهتمام بصفة خاصة لاضطرابات التوصيل القلبي، وخلل الإلكتروليتات، والمشاكل التنفسية.

الخواص والآثار

الكود ATC: N03A F02

آلية المفعول

النشاط الدوائي لترابيلتال (أوكسكاربازيبين) يتم أساساً من خلال المنيض MHD (مُشتق المونوهيدروكسي من أوكسكاربازيبين). ويُعتقد أن آلية مفعول أوكسكاربازيبين و MHD تعتمد أساساً على صد قنوات الصوديوم الحساسة للفولتية، مما يؤدي إلى استقرار الأغشية العصبونية المفرطة الاستثارة، وتثبيط الدفعات العصبونية المتكررة، وإبطاء الانتشار المشبكي للنبضات الاستثارية. قد يساهم أيضاً التدفق الزائد للبوتاسيوم وتعديل قنوات الكالسيوم المنشطة بالفولتية العالية في التأثير الدوائي المضاد للاختلاجات. لم تُكتشف أي تأثرات يُعتد بها مع الموصل العصبي بالمخ أو مواضع مستقبلات التعديل.

الآثار الدوائية

أوكسكاربازيبين ومنيضه الفعال MHD يزاولان أثراً فعالاً مضاداً للصرع في الحيوانات. وهما يحميان القوارض من النوبات التوترية الرمعية المعممة، وبدرجة أقل من النوبات الرمعية الصرعية، ويعملان على إخماد أو تقليل معدل حدوث النوبات الجزئية المعاودة المزمنة في القردة من نوع الريسوس التي تحمل غرسات من الألومنيوم. لم يُشاهد حدوث إطاقة (أي تضاؤل النشاط المضاد للاختلاجات) في علاج النوبات التوترية الرمعية عندما تمت معالجة الفئران والجرذان يومياً لمدة 5 أيام و 4 أسابيع، على الترتيب، باستعمال أوكسكاربازيبين أو MHD.

الفاعلية الإكلينيكية

يُستعمل ترابيلتال كدواء مضاد للصرع إما بمفرده أو بالاشتراك مع الأدوية الأخرى، ويُعد استعماله بدلاً من الأدوية الأخرى المضادة للصرع إذا ثبت أن هذه الأدوية لا تسيطر بالقدر الكافي على النوبات.

الحرائك الدوائية

الامتصاص

يُمتص أوكسكاربازيبين بسرعة من القناة الهضمية. يُمتص على الأقل 95% عقب إعطاء الأقراص المغلفة والمُعلق الذي يؤخذ بالفم. تتعرض المادة الفعالة للأيض السريع والمتسع إلى المنيض النشط دوائياً 10، 11- داي هيدرو- 10- هيدروكسي- كاربامازيبين (مشتق المونوهيدروكسي، MHD).
في المتطوعين الذكور الأصحاء، كان متوسط C_{max} للمنيض MHD، عقب جرعة مفردة 600 مجم من ترابيلتال أقراص مُغلفة تم تناولها على معدة خاوية، 31.5 ميكرومول/ لتر، وكان T_{max} المقابل 5 ساعات.
عقب جرعة مفردة 600 مجم من معلّق ترابيلتال الذي يؤخذ بالفم تم تناولها على معدة خاوية، كان متوسط C_{max} 24.9 ميكرومول/ لتر، و (وسيط) T_{max} 6 ساعات في المتطوعين الذكور الأصحاء.
أثناء الإعطاء المتكرر، تكون الصيغتان المُعلق والأقراص متكافئتين حيوياً.
لا يؤثر الطعام سواء على مدى أو سرعة امتصاص أوكسكاربازيبين، وبالتالي يمكن تناول ترابيلتال مع الطعام أو بدونه.

التوزيع

يبلغ حجم التوزيع الظاهري للمنيض MHD 49 لتراً. يرتبط حوالي 40% من MHD ببروتينات المصل، ولا سيما الألبومين. في حدود النطاق العلاجي المعني، لم يكن الارتباط متوقفاً على التركيز في المصل.
لا يرتبط أوكسكاربازيبين و MHD بألفا- 1- حمض جلايكوبروتين.
ينفذ أوكسكاربازيبين ومنيضه النشط (MHD) عبر حاجز المشيمة. في إحدى الحالات كانت تركيزات MHD متماثلة في كل من بلازما المولود وبلازما الأم.
في دراسة توازن واسعة النطاق في الإنسان، كان أوكسكاربازيبين غير المتغير مسئولاً عن 2% فقط من إجمالي النشاط الإشعاعي في المصل، بينما كان حوالي 70% ناتجاً عن MHD، وكانت النسبة المتبقية متعلقة بمنيضات صُغرى تم إطراحها بسرعة.
يصل MHD إلى تركيزات حالة الثبات في المصل خلال 2- 3 أيام في المرضى الذين يتلقون ترابيلتال مرتين يومياً. عند حالة الثبات، تكون الحرائك الدوائية للمنيض MHD خطية، كما توجد علاقة خطية بين مستويات MHD وبين الجرعة مع جرعات يومية 300-2400 مجم.

الأيض

تقوم إنزيمات العصارة الخلوية في الكبد بتحويل أوكسكاربازيبين بسرعة إلى MHD، وهو المسئول الرئيسي عن الأثر الدوائي لترابيلتال. يتعرض MHD لمزيد من الأيض بالتقارن مع حمض الجلوكورونيك. يتم أكسدة كميات صغيرة (4% من الجرعة) إلى المنيض غير النشط دوائياً المشتق 10، 11- دايهيدروكسي (DHD).

الاطراح

يتم إخراج أوكسكاربازيبين بصفة رئيسية بواسطة الكليتين، أساساً على هيئة منيضات. أكثر من 95% من الجرعة تظهر في البول، وأقل من 1% تكون على هيئة أوكسكاربازيبين غير المتغير. أقل من 4% من الجرعة المعطاة يتم إخراجها في البراز. حوالي 80% من الجرعة يتم إخراجها في البول إما على هيئة جلوكورونيد MHD (49%) أو على هيئة MHD غير المتغير (27%)؛ أما المنيض DHD غير النشط فهو يمثل حوالي 3% من الجرعة، ومتقارن أوكسكاربازيبين يمثل حوالي 13%.
يتم إطراح أوكسكاربازيبين بسرعة من المصل بعمر نصفي بين 1.3 و 2.3 ساعة. وعلى النقيض، فإن متوسط العمر النصفي في المصل للمنيض MHD يبلغ 9.3 ± 1.8 ساعة.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى

المرضى المسنون

عقب إعطاء جرعات مفردة (300 مجم) وجرعات متعددة (600 مجم/ يوم) من ترابيلتال، كانت التركيزات القصوى في المصل وقيم AUC الخاصة بالمنيض MHD أعلى بنسبة 30- 60% في المتطوعين المسنين (60- 82 سنة) عنها في المتطوعين الأصغر سناً (18- 32 سنة).
تشير المقارنات بين تصفية الكرياتينين في المتطوعين الأصغر والأكبر سناً إلى أن الفرق ناتج عن انخفاض تصفية الكرياتينين المرتبط بالعمر. لا يلزم إعطاء توصيات خاصة بالجرعة في المرضى الذين لديهم الوظيفة الكلوية طبيعية وذلك لأن الجرعات العلاجية تُضبط لكل فرد على حدة (انظر تحت بند الجرعة في المرضى المسنين).

الأطفال

تصفية MHD المعدَّلة بالنسبة للوزن تنخفض مع زيادة السن والوزن، وتقترب تدريجياً من التصفية في البالغين. متوسط التصفية المعدَّلة بالنسبة للوزن في الأطفال من سن شهر إلى < 4 سنوات أعلى بنسبة 93% عنه في البالغين. لذلك من المتوقع أن يكون التعرض للمنيض MHD في هؤلاء الأطفال حوالي نصف التعرض في البالغين عند علاجهم بجرعة مماثلة معدَّلة بالنسبة للوزن.
متوسط التصفية المعدَّلة بالنسبة للوزن في الأطفال من سن 4 سنوات إلى 12 سنة أعلى بنسبة 43% عنه في البالغين. لذلك من المتوقع أن يكون التعرض للمنيض MHD في هؤلاء الأطفال حوالي ثلثي التعرض في البالغين عند علاجهم بجرعة مماثلة معدَّلة بالنسبة للوزن.
مع زيادة الوزن، في المرضى سن 13 سنة فأكثر، من المتوقع أن تصل تصفية MHD المعدَّلة بالنسبة للوزن إلى التصفية في البالغين.

النوع

لم تُشاهد اختلافات مرتبطة بالنوع، سواء في المرضى الأطفال أو البالغين أو المسنين.

المرضى الذين لديهم ضعف في الوظيفة الكبدية

تم تقييم الحرائك الدوائية والأيض لأوكسكاربازيبين و MHD عقب إعطاء جرعات مفردة عن طريق الفم 900 مجم في المتطوعين الأصحاء وفي المرضى الذين لديهم ضعف في الوظيفة الكبدية. لم يؤثر الضعف الطفيف إلى المتوسط في الوظيفة الكبدية على الحرائك الدوائية لأوكسكاربازيبين أو MHD. لم تُجر دراسات على ترابيلتال في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد.

المرضى الذين لديهم ضعف في الوظيفة الكلوية

يوجد ارتباط خطّي بين تصفية الكرياتينين والتصفية الكلوية للمنيض MHD. عقب إعطاء جرعات مُفردة عن طريق الفم 300 مجم من ترابيلتال في المرضى بضعف كلوي (تصفية الكرياتينين < 30 ملليلتر/ دقيقة)، يطول العمر النصفي لإطراح MHD بنسبة 60-90% (16-19 ساعة)، مع تضاعف مقابل في AUC.

بيانات الأمان قبل الإكلينيكية

لم تدل البيانات قبل الإكلينيكية على وجود مخاطرة خاصة على الإنسان بناء على دراسات سُمية الجرعة المتكررة، والأمان الدوائي، والسُمية الجينية، مع أوكسكاربازيبين والمنيض النشط دوائياً، مشتق المونوهيدروكسي (MHD).
لوحظ دليل على وجود سُمية كلوية في دراسات سُمية الجرعة المتكررة في الجرذان، ولكن ليس في الدراسات في الكلاب أو الفئران. نظراً لعدم وجود تقارير عن حدوث مثل هذه التغيرات في المرضى، فإن الدلالة الإكلينيكية لهذا الاكتشاف في الجرذان تظل غير معروفة.
أظهرت اختبارات التنبيه المناعي في الفئران أن MHD (وبدرجة أقل، أوكسكاربازيبين) من الممكن أن يسبب تفاعل حساسية مفرطة آجلة.

السُمية التناسلية

أظهرت الدراسات في الحيوانات حدوث آثار مثل زيادة معدلات نفوق الأجنة وبعض التأخير في النمو قبل الولادة و/أو بعد الولادة بمستويات الجرعة السامة للأم. في دراسة واحدة من بين ثمان دراسات على السُمية للأجنة والتي تم إجراؤها إما مع أوكسكاربازيبين أو المنيض النشط دوائياً (MHD)، وُجدت زيادة في تشوهات الأجنة في الجرذان بالجرعة التي كانت أيضاً سامة للأم (انظر **الحمل والارضاع**).

السرطنة

في دراسات السرطنة، حدث تحريض لأورام الكبد (الجرذان والفئران)، وأورام الخصية، وأورام الخلية الحبيبية في الجهاز التناسلي للأنثى (الجرذان) في الحيوانات التي تمت معالجتها. وكان حدوث أورام الكبد ناتجاً على الأرجح من تحريض الانزيمات الميكروسومية الكبدية، وهو تأثير تحريضي، رغم أنه لا يمكن استبعاده تماماً، إلا أنه ضعيف أو منعدم في المرضى الذين يُعالجون بترابيلتال. قد تكون أورام الخصية ناجمة عن ارتفاع تركيزات الهرمون الملوتيني. نظراً لعدم حدوث مثل هذه الزيادة في الإنسان، فإن هذه الأورام تُعتبر بلا دلالة إكلينيكية. لوحظت زيادة متعلقة بالجرعة في معدل حدوث أورام الخلية الحبيبية في الجهاز التناسلي للأنثى (عنق الرحم والمهبل) في دراسة السرطنة في الجرذان مع MHD. حدثت هذه الآثار مع مستويات من التعرض مماثلة للتعرض الإكلينيكي المتوقع. لم يتم استيضاح آلية حدوث هذه الأورام. وبالتالي فإن الدلالة الإكلينيكية لهذه النتائج غير معروفة.

معلومات أخرى

العمر الرفي

لا يُستعمل بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين

انظر العلبة الخارجية.

أحجام العبوات

أحجام العبوات مُختصة بالبلد.

الصانع

انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات

أكتوبر 2007

تاريخ الموافقة (على النص)

19 أكتوبر 2007

(®) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا.

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب

1330394_R02_09A_H.indd 1

NOVARTIS typo pharma

Mat-No. 1330394 R02 09 A/H Seite 1
Proof No. 1 proof date 29.07.2009 VM

Comments:
Huningue_594x210.indd

6,5pt / 7pt / 95%

Product	**Trileptal SSP 60 mg/ml 100 ml**	Colours	**Black**
Material No./Presentation type	**1330394 R02 09 A/H**	Novartis Logo	040
ersetzt/replaced No.	**1330394 R02 06 A/H**	Text	040
Code-No.	**353**	zum messen / to measure	measureline
Dimension (mm)	**594x210**	Druckerei /Printing Office	**Huningue**
Zeichnung/Drawing No.	– –	Receiving Plant	**Huningue**

NOVARTIS

ترايلبتال(م)

التركيب
المادة الفعالة
أوكسكاربازيبين

السواغ
أقراص مغلفة
سواغ لعمل أقراص

معلّق يؤخذ بالفم
ساكارين، مُكسبات نكهة، فانيليا؛ مواد حافظة: E200 و E216 و E218؛ سواغ حتى 1 ملليلتر

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة
أقراص مغلفة (محززة على الجانبين) تحتوي على 150 أو 300 أو 600 مجم أوكسكاربازيبين.

معلّق يؤخذ بالفم يحتوي على 60 مجم أوكسكاربازيبين في كل ملليلتر (مرفق بالعبوة سرنجة لإعطاء جرعة بالفم 1 ملليلتر أو 10 ملليلتر).

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة
يُستعمل ترايلبتال لعلاج النوبات الجزئية (مع أو بدون نوبات ثانوية توترية رمعية مُعممة) والنوبات التوترية الرمعية المعممة.
يُستعمل ترايلبتال في البالغين وفي الأطفال من سن شهر واحد فأكثر.

الجرعة وطريقة الاستعمال
الإعطاء
يصلح ترايلبتال للاستعمال إما بمفرده أو بالاشتراك مع الأدوية الأخرى المضادة للصرع. في كل من العلاج الأحادي والعلاج المشترك، يجب بدء استعمال ترايلبتال بجرعة فعالة إكلينيكياً تُعطى مُقسمة إلى جرعتين في اليوم. يمكن زيادة الجرعة وفقاً للاستجابة الإكلينيكية لدى المريض. في حالة العلاج المُشترك، قد يلزم خفض جرعة الدواء الآخر المضاد للصرع و/أو زيادة جرعة ترايلبتال ببطء أكثر (انظر **التأثرات**)، نظراً لزيادة إجمالي جرعة مضادات الصرع المعطاة للمريض. يمكن تناول ترايلبتال مع الطعام أو بدونه.

الأقراص محززة ويمكن كسرها إلى نصفين لتسهيل إعطائها للمريض.

يتوافر المعلّق الذي يؤخذ بالفم للأطفال الصغار غير القادرين على بلع الأقراص، أو الذين لا يمكن الوصول إلى الجرعة الموصوفة لهم باستخدام الأقراص.

قبل الاستعمال يجب أن تُرج جيداً الزجاجة المحتوية على المعلّق الذي يؤخذ بالفم. بعد ذلك تُسحب فوراً من الزجاجة الكمية الموصوفة من المحلول. يتم تقريب الكمية إلى أقرب 0.5 ملليلتر في حالة استعمال سرنجة قياس الجرعة سعة 10 ملليلتر (المرفقة مع الزجاجة 250 ملليلتر للبالغين والأطفال الأكبر سناً) وإلى أقرب 0.1 ملليلتر في حالة استعمال سرنجة قياس الجرعة سعة 1 ملليلتر (المرفقة مع الزجاجة 100 ملليلتر للأطفال الأصغر سناً).

يمكن بلع المُعلّق الذي يؤخذ بالفم مباشرة من سرنجة قياس الجرعة، أو يمكن تقليبه في كوب صغير من الماء قبل تناوله مباشرة. بعد كل استعمال، يجب إغلاق الزجاجة وتمّ مسح السطح الخارجي لسرنجة قياس الجرعة بواسطة نسيج جاف نظيف.

أقراص ترايلبتال المُغلفة قابلة للاستعمال بالتبادل مع المُعلّق الذي يؤخذ بالفم بجرعات مساوية.

عند وصف مُعلّق ترايلبتال الذي يؤخذ بالفم، يجب تحديد الجرعة بالملليلتر (انظر جدول التحويل أدناه، والذي يحوّل الجرعة بالملليجرام إلى جرعة بالملليلتر):

الجرعة بالملليجرام (مجم)	الجرعة بالملليلتر (مل)
10 مجم	0.2 مل
20 مجم	0.3 مل
30 مجم	0.5 مل
40 مجم	0.7 مل
50 مجم	0.8 مل
60 مجم	1.0 مل
70 مجم	1.2 مل
80 مجم	1.3 مل
90 مجم	1.5 مل
100 مجم	1.7 مل
200 مجم	3.3 مل
300 مجم	5.0 مل
400 مجم	6.7 مل
500 مجم	8.3 مل
600 مجم	10.0 مل
700 مجم	11.7 مل
800 مجم	13.3 مل
900 مجم	15.0 مل
1000 مجم	16.7 مل

الجرعة
التوصيات التالية الخاصة بالجرعة تنطبق على جميع المرضى الذين ليس لديهم ضعف في الوظيفة الكلوية. لا يلزم مراقبة المستويات في المصل لتحقيق الاستعمال الأمثل لترايلبتال (انظر **الخرائط الدوائية**).

البالغون
العلاج الأحادي
يمكن بدء العلاج بترايلبتال بجرعة يومية 600 مجم (8- 10 مجم/ كجم/ يوم) تُعطى مُقسمة إلى جرعتين. يمكن زيادة الجرعة اليومية على مسافات أسبوعية، بزيادات لا تتجاوز 600 مجم، لتحقيق الأثر المرغوب. تتراوح الجرعة الاستمرارية من 600 إلى 2400 مجم/ يوم، ويستجيب مُعظم المرضى للجرعة 900 مجم/ يوم.

أثبتت الدراسات المضبوطة التي أُجريت على العلاج الأحادي في المرضى الذين لم يتلقوا من قبل أدوية مضادة للصرع، فاعلية الجرعة اليومية 1200 مجم. في المرضى الذين يصعب علاجهم، الذين تم تحويلهم من الأدوية الأخرى المضادة للصرع إلى العلاج الأحادي بترايلبتال، ثبتت فاعلية الجرعة اليومية 2400 مجم.

العلاج المُشترك
يمكن بدء العلاج بترايلبتال بجرعة يومية 600 مجم (8- 10 مجم/ كجم/ يوم) تُعطى مُقسمة إلى جرعتين. يمكن زيادة الجرعة اليومية على مسافات أسبوعية، بزيادات لا تتجاوز 600 مجم، لتحقيق الأثر المرغوب. تتراوح الجرعة الاستمرارية من 600 إلى 2400 مجم/ يوم.

أثبتت إحدى الدراسات المضبوطة التي أجريت على العلاج المُشترك فاعلية الجرعات اليومية 600 إلى 2400 مجم. إلا أن معظم المرضى لم يتحملوا الجرعة اليومية 2400 مجم بدون خفض جرعة الأدوية الأخرى المضادة للصرع المُعطاة بالتزامن، أساساً بسبب الآثار المناوئة التي تتضمن الجهاز العصبي المركزي.

لم تُجرَ دراسات منهجية على الجرعات اليومية التي تزيد عن 2400 مجم.

الأطفال من سن شهر واحد فأكثر
في كل من العلاج الأحادي والعلاج المشترك، يتم بدء العلاج بالجرعة 8-10 مجم/ كجم/ يوم، تُعطى مُقسمة إلى جرعتين. يمكن زيادة الجرعة اليومية على مسافات أسبوعية، بزيادات لا تتجاوز 10 مجم/ كجم/ يوم، حتى حد أقصى للجرعة اليومية 60 مجم/ كجم، لتحقيق الأثر المرغوب (انظر **الخرائط الدوائية**).

في كل من العلاج المشترك والعلاج الأحادي، تنخفض التصفية مع السن (لترات/ ساعة/ كجم) – بالتناسب مع وزن الجسم – بحيث أن الأطفال من سن شهر إلى < 4 سنوات قد يحتاجون إلى جرعة من أوكسكاربازيبين تزيد بمعدل الضعف بالتناسب مع وزن الجسم عن تلك المعطاة للبالغين؛ والأطفال من سن 4 سنوات إلى 12 سنة قد يحتاجون إلى جرعة من أوكسكاربازيبين تزيد بنسبة 50% بالتناسب مع وزن الجسم عن تلك المعطاة للبالغين (انظر **الخرائط الدوائية**).

في الأطفال من سن شهر إلى < 4 سنوات، يبدو أن تأثير مضادات الصرع المحرضة للإنزيمات على التصفية المعدّلة طبقاً للوزن يكون أعلى مما يحدث في الأطفال الأكبر سناً. فالأطفال من سن شهر إلى < 4 سنوات الذين يتلقون علاجاً مشتركاً بمضادات الصرع المحرضة للإنزيمات قد يحتاجون إلى جرعة من أوكسكاربازيبين (بالتناسب مع وزن الجسم) أعلى بنسبة 60% تقريباً عن الجرعة التي يحتاجونها سواء مع العلاج الأحادي أو العلاج المشترك مع مضادات الصرع غير المحرضة للإنزيمات. أما الأطفال الأكبر سناً (≤ 4 سنوات) الذين يتلقون مضادات للصرع محرضة للإنزيمات، فإنهم قد يحتاجون فقط إلى جرعة أكبر قليلاً عن أقرانهم الذين يتلقون علاجاً أحادياً.

ترايلبتال مُصمم للاستعمال في الأطفال من سن شهر فأكثر. لم يتم إجراء دراسات إكلينيكية مضبوطة في الأطفال الذين سنهم أقل من شهر.

توصيات الجرعة المذكورة عاليه مبنية على الجرعات المُستخدمة في جميع الفئات العمرية (البالغين، والمرضى المسنين، والأطفال) أثناء التجارب الإكلينيكية. غير أنه يمكن أيضاً استعمال جرعات ابتدائية أقل حيثما كان ذلك مناسباً.

المرضى المسنون
يوصى بتعديل الجرعة في المرضى المسنين الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكلوية (انظر ***المرضى الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكلوية***). بشأن المرضى المُعرَّضين لانخفاض صوديوم الدم، (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

المرضى الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكبدية
لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي طفيف إلى متوسط. لم تُجرَ دراسات على ترايلبتال في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد. لذلك يجب توخي الحذر عند إعطاء ترايلبتال للمرضى الذين لديهم ضعف كبدي شديد (انظر **الخرائط الدوائية**).

المرضى الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكلوية
في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي (تصفية الكرياتينين < 30 ملليلتر/ دقيقة) يجب بدء العلاج بترايلبتال بنصف الجرعة المعتادة (300 مجم/ يوم) وتُزاد الجرعة على فترات لا تقل عن أسبوع إلى أن يتم تحقيق الاستجابة الإكلينيكية المرغوبة (انظر **الخرائط الدوائية**). المرضى الذين لديهم ضعف كلوي يجب مراقبتهم جيداً عند زيادة الجرعات.

موانع الاستعمال
أن يُعرف بوجود حساسية مفرطة تجاه أوكسكاربازيبين أو أي من السواغ.

التحذيرات والاحتياطات
توجد تقارير عن حدوث تفاعلات حساسية مفرطة من الفئة 1، مثل الطفح، والحكة، والشرى (الأرتيكاريا)، والوذمة الوعائية، وحتى الصدمة الاستهدافية. حدثت حالات من الوذمة الوعائية الاستهدافية والتي أصابت الحنجرة، واللسان، والشفتين، والجفون؛ حدثت التفاعلات بعد الجرعة الأولى أو الجرعات اللاحقة من ترايلبتال. إذا أبدى المريض مثل هذه التفاعلات، يجب وقف العلاج وتحويل المريض إلى استعمال مستحضر آخر.

المرضى الذين حدثت لديهم تفاعلات حساسية مفرطة تجاه كاربامازيبين يجب أن يعلموا أن تفاعلات الحساسية المفرطة (مثل التفاعلات الجلدية الشديدة) قد تحدث أيضاً أثناء العلاج بترايلبتال بمعدل حدوث للتفاعل المتبادل 25- 30% (انظر **الآثار المناوئة**).

قد تحدث أيضاً تفاعلات حساسية مُفرطة، تشمل تفاعلات حساسية مفرطة في أعضاء متعددة، في المرضى الذين ليس لديهم تاريخ عن حساسية مفرطة تجاه كاربامازيبين. هذه التفاعلات قد تصيب الجلد، أو الكبد، أو الدم، أو الجهاز الليمفاوي، أو أعضاء أخرى، سواء على انفراد أو ضمن تفاعل جهازي (انظر **الآثار المناوئة**). من حيث المبدأ يجب أن يوقف فوراً استعمال ترايلبتال عند ظهور أولى علامات تفاعل الحساسية المفرطة.

وردت تقارير نادرة جداً عن حدوث تفاعلات جلدية شديدة – تشمل متلازمة ستيفنس جونسون، الانحلال الجلدي السُمي الناخر (متلازمة لايل الناجمة عن الدواء)، والحميمي متعددة الأشكال – بالارتباط باستعمال ترايلبتال. المرضى الذين تحدث لديهم هذه التفاعلات قد يحتاجون إلى دخول المستشفى، وذلك لأن هذه الحالات قد تكون مهددة للحياة، وفي أحوال نادرة جداً قد تكون قاتلة. وقد حدثت حالات بالارتباط بترايلبتال في كل من البالغين والأطفال. وكان متوسط الزمن حتى الحدوث 19 يوماً. يوجد العديد من التقارير المنعزلة عن انتكاس التفاعل الجلدي الشديد عقب استئناف العلاج بترايلبتال.

إذا حدث لدى مريض تفاعل جلدي أثناء استعمال ترايلبتال، يجب التفكير في وقف ترايلبتال وإعطاء دواء آخر مضاد للصرع.

حدثت تفاعلات حساسية مفرطة في أعضاء متعددة بعد فترة قصيرة جداً من بدء العلاج بترايلبتال في البالغين والأطفال (عادةً خلال الثلاثة أسابيع الأولى، ولكن من الممكن أيضاً أن تحدث بعد ذلك). ورغم أن التقارير الواردة قليلة، إلا أنه قد تم إدخال بعض المرضى إلى المستشفى، وفي حالات منعزلة، تم اعتبار حالة هؤلاء المرضى مهددة للحياة. وكانت الأعراض متفاوتة في هذا الاضطراب. فيصفة نمطية جاء المرضى يعانون من الحمى، والطفح، مع إصابة متزامنة لأجهزة عضوية أخرى، ولكن لم تكن هذه هي الأعراض الوحيدة. فلقد كانت هناك أعراض أخرى مثل اعتلال الغدد الليمفاوية، الالتهاب الكبدي، اختلال قياسات الوظائف الكبدية، اضطرابات في الدم (مثل زيادة الخلايا الحمضية، نقص الصفيحات، نقص خلايا الدم المتعادلة)، حكة، التهاب كلوي، نقص البول، المتلازمة الكبدية الكلوية، ألم في المفاصل، وهن. حيث أن مظاهر هذا الاضطراب متفاوتة، فربما تكون هناك أيضاً أعراض، غير مذكورة هنا، تؤثر على أجهزة عضوية أخرى. إذا تم الاشتباه في حساسية مفرطة لأعضاء متعددة، يجب وقف استعمال ترايلبتال والبدء في علاج بديل.

لا توجد تقارير عن تفاعلات متبادلة مع المستحضرات الدوائية الأخرى المصحوبة بحساسية مفرطة لأعضاء متعددة. غير أن الخبرة بشأن هذه المستحضرات تشير إلى إمكانية حدوث هذه التفاعلات المتبادلة.

في نسبة تصل إلى 2.7% من المرضى الذين يتلقون ترايلبتال، انخفضت مستويات الصوديوم في المصل إلى أقل من 125 ملليمول/ لتر. وبصفة عامة، كان ذلك غير مصحوب بأعراض ولم يتطلب أي تغيير في العلاج. إذا تم التفكير في التدخل الإكلينيكي، فإن الخبرة المستمدة من التجارب الإكلينيكية تبين أن مستوى الصوديوم في المصل يرجع إلى قيمته الطبيعية التي كانت موجودة عند خط البداية بمجرد خفض جرعة ترايلبتال، أو وقفه، أو بإعطاء المريض علاج تحفظي (مثلاً بالحد من تناول السوائل).

في المرضى الذين لديهم مرض كلوي من قبل ويحتاجون للإكثار من تناول السوائل، والمرضى الذين لديهم من قبل انخفاض في مستويات الصوديوم، والمرضى الذين يتلقون علاجاً مرافقاً إما بأدوية تخفض مستويات الصوديوم (مثل مدرات البول، ديسموبرسين) أو بالأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (مثل إندوميثاسين)، يجب قياس مستويات الصوديوم في المصل قبل بدء العلاج. بعد ذلك، يتم قياس مستويات الصوديوم في المصل بعد حوالي أسبوعين بصفة مبدئية، ثم إما على فترات شهرية، أو وفقاً للمتطلبات الإكلينيكية، خلال الشهور الثلاثة الأولى من العلاج. عوامل المخاطرة المذكورة عاليه تنطبق بصفة خاصة على المرضى المسنين. يتم اتباع نفس الأسلوب لمراقبة مستويات الصوديوم في المصل إذا تم البدء في استعمال دواء خافض للصوديوم في مريض يتلقى ترايلبتال. بصفة عامة، يجب التفكير في قياس مستويات الصوديوم في المصل إذا حدثت العلامات الإكلينيكية لنقص صوديوم الدم أثناء العلاج بترايلبتال. فيما عدا ذلك، يمكن أن يكون قياس مستويات الصوديوم في المصل جزءاً من المتابعة الروتينية للقياسات المعملية.

المرضى بفشل قلبي يجب أن يُراقب وزنهم بصفة دورية لتحديد ما إذا كان لديهم أي احتجاز للسوائل. في حالة احتجاز للسوائل أو تدهور الوظيفة القلبية، يجب قياس مستوى الصوديوم في المصل. الحد من تناول السوائل هو أحد الأساليب العلاجية الهامة عند انخفاض صوديوم الدم.

حدثت حالات نادرة جداً من ضعف التوصيل القلبي أثناء العلاج بأوكسكاربازيبين، وبالتالي يجب على المرضى الذين لديهم من قبل اضطرابات في التوصيل القلبي (مثل الإحصار الأذيني البطيني، واضطرابات النظم القلبي) أن يخضعوا للمراقبة الدقيقة.

وردت تقارير عن حالات نادرة جداً من الالتهاب الكبدي، وقد تعافت في معظم الحالات بشكل مناسب. إذا تم الاشتباه في حدوث ضعف كبدي، يجب فحص الوظيفة الكبدية مع التفكير في وقف ترايلبتال.

مثلما يحدث مع الأدوية الأخرى المضادة للصرع، يجب تجنب الوقف المفاجئ لترايلبتال. يجب تقليل الجرعة بالتدريج لتقليل مخاطرة حدوث النوبات (أي تفاقم النوبات أو حدوث حالة صرعية مستمرة). إذا لزم وقف استعمال ترايلبتال بطريقة مفاجئة، مثلاً بسبب تفاعلات مناوئة شديدة، يجب التحول إلى دواء بديل مضاد للصرع تحت غطاء من دواء مناسب (مثلاً ديازيبام في الوريد، أو عن طريق الشرج؛ فينيتوين في الوريد) وتحت الإشراف الدقيق.

أوكسكاربازيبين له قدرة محفزة للإنزيمات أقل من كاربامازيبين. في أحوال معينة، قد يلزم خفض جرعة الدواء المضاد للصرع الذي يُعطى بالتزامن (انظر المعلومات التفصيلية تحت بند الأدوية المضادة للصرع تحت عنوان **التأثرات**).

أثناء خبرة ما بعد التسويق، وردت تقارير نادرة جداً عن ندرة خلايا الدم الحبيبية، وحدوث أنيميا لاتنسجية، ونقص جميع خلايا الدم، في المرضى الذين يتلقون ترايلبتال (انظر **الآثار المناوئة**). نظراً للانخفاض الشديد في معدل حدوث هذه الاضطرابات، ونظراً لوجود عوامل إضافية قد تكون أيضاً مشاركة (مثل المرض الأصلي، والأدوية المرافقة)، فلا يمكن تأكيد العلاقة السببية. يجب التفكير في وقف الدواء إذا وُجد دليل على حدوث خمود ملحوظ في النخاع العظمي.

يجب إبلاغ المريضات اللاتي في سن الإنجاب بأن استعمال ترايلبتال بالتزامن مع وسائل منع الحمل الهرمونية قد يُبطل الفاعلية المأمولة للحمل (انظر **التأثرات**). لذلك يوصى باستعمال وسائل إضافية غير هرمونية لمنع الحمل في المريضات اللاتي يستعملن ترايلبتال.

يجب على المرضى الذين يتلقون ترايلبتال أن يتجنبوا تناول الكحول نظراً لإمكانية حدوث أثر مهدئ إضافي. معلّق ترايلبتال الذي يؤخذ بالفم يحتوي على إيثانول (أقل من 100 مجم في الجرعة القصوى التي يتم تناولها وهي 2400 مجم). كما يحتوي أيضاً على بارابينات، والتي قد تسبب تفاعلات أرجية (قد تكون آجلة). يحتوي المعلّق أيضاً على سوربيتول وبالتالي لا ينبغي إعطاؤه للمرضى الذين لديهم مشاكل وراثية نادرة في شكل عدم تحمل الفركتوز.

التأثرات
التنشيط الإنزيمي
يؤدي أوكسكاربازيبين ومنيضه النشط دوائياً (مشتق المونوهيدروكسي [MHD]) إلى تنشيط CYP2C19. وبالتالي فمن الممكن أن تحدث تأثرات إذا تم إعطاء جرعات عالية من ترايلبتال بالاشتراك مع الأدوية التي تؤيض بواسطة CYP2C19 (مثل فينيتوين). ارتفعت مستويات فينيتوين في البلازما بنسبة تصل إلى 40% عند إعطاء ترايلبتال بجرعات تزيد عن 1200 مجم/ يوم (انظر الجدول أدناه الذي يلخص النتائج مع مضادات الصرع الأخرى). في مثل هذه الحالات، قد يلزم خفض جرعة فينيتوين المُعطى بالتزامن (انظر **الجرعة وطريقة الاستعمال**).

التحريض الإنزيمي
في زجاجيات المُختبر وفي الجسم الحي، يؤدي أوكسكاربازيبين و MHD إلى تحريض ضعيف لسيتوكروم CPY3A4 و CYP3A5، المسئولين أساساً عن أيض، على سبيل المثال، حاصرات قناة الكالسيوم من نوع دايهيدروبايريدين، وأقراص منع الحمل (انظر أدناه)، وبعض الأدوية الأخرى المضادة للصرع (مثل كاربامازيبين). هذا يؤدي إلى خفض مستويات هذه الأدوية في المصل (انظر الجدول أدناه الذي يلخص النتائج مع مضادات الصرع الأخرى).

في زجاجيات المختبر، يؤدي أوكسكاربازيبين و MHD إلى تحريض ضعيف لإنزيم UDP- جلوكورونيل ترانسفيريز (دراسة غير نوعية لإنزيم UGT). لذلك فمن غير المتوقع أن يكون لهما في الجسم الحي تأثير يُعتد به إكلينيكياً على الأدوية التي تُطرَح أساساً بالتقارن عن طريق إنزيمات UDP جلوكورونيل ترانسفيريز. وحتى بالنظر إلى ضعف القدرة التحريضية لدى أوكسكاربازيبين و MHD، قد يلزم خفض جرعة الدواء المُعطى بالتزامن عند وقف العلاج بترايلبتال؛ يجب اتخاذ القرار بشأن ذلك على أساس المراقبة الإكلينيكية وقياس المستويات في البلازما.

وسائل منع الحمل الهرمونية
ثبت أن ترايلبتال يؤثر على إيثينيل إستراديول وليفونورجسترييل، وهما المكونان في أقراص منع الحمل. وقد انخفض متوسط AUC الخاص بإيثينيل إستراديول وليفونورجسترييل بنسبة 48- 52% و 32-52%، على الترتيب. لذلك فإن الاستعمال المتزامن لترايلبتال قد يُبطل فاعلية وسائل منع الحمل الهرمونية (انظر **التحذيرات والاحتياطات**). يجب استعمال وسيلة بديلة مأمونة لمنع الحمل.

التأثرات مع الأدوية الأخرى المضادة للصرع
تم في تجارب إكلينيكية بحث التأثرات الممكنة بين ترايلبتال والأدوية الأخرى المضادة للصرع.

وقد أمكن إثبات أن المحرضات القوية لسيتوكروم P450 (مثل كاربامازيبين، وفينيتوين، وفينوباربيتال) تخفض مستويات MHD في البلازما (29- 40%).

وردت تقارير عن حالات نادرة جداً من الالتهاب الكبدي، وقد تعافت في معظم الحالات بشكل مناسب. إذا تم الاشتباه في حدوث ضعف كبدي، يجب فحص الوظيفة الكبدية مع التفكير في وقف ترايلبتال.

في حالة استخدام دواء أو أكثر من مضادات الصرع بالتزامن مع أوكسكاربازيبين، يجب مراعاة ضبط الجرعة بشكل دقيق و/أو مراقبة المستويات في البلازما على أساس فردي.

التأثيرات على متوسط AUC و C_{min} ملخصة في الجدول التالي:

ملخص التأثرات بين الأدوية المضادة للصرع وترايلبتال

الدواء المضاد للصرع الاستعمال المتزامن لما يلي:	تأثير ترايلبتال على الدواء المضاد للصرع: C_{min} :	تأثير الدواء المضاد للصرع على MHD (**) AUC
كاربامازيبين	0- 22% نقص (30% زيادة في كاربامازيبين إيبوكسيد)	40% نقص
كلوبازام	لم يتم دراسته	لا تأثير
فيلبامات	لم يتم دراسته	لا تأثير
لاموتريجين	لا تأثير (*)	لا تأثير
فينوباربيتال	14- 15% زيادة	30- 31% نقص
فينيتوين	0- 40% زيادة	29- 35% نقص
حمض فالبرويك	لا تأثير	0- 18% نقص

(*): لا تأثير على C_{min} أو AUC أو C_{max}

(**): MHD: مشتق المونوهيدروكسي (منيض أوكسكاربازيبين النشط دوائياً)

لم يُشاهد تحريض ذاتي مع ترايلبتال.

تأثرات دوائية أخرى
لم يؤثر سيميتيدين، وإريثروميسين، وفيلوكسازين، ووارفارين، ودكستروبروبوكسيفين، على حرائك MHD الدوائية.

شارك في التجارب الإكلينيكية مرضى يُعالجون بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات؛ ولم تُشاهد أي تأثرات يُعتد بها إكلينيكياً.

قد يؤدي الجمع بين الليثيوم وبين أوكسكاربازيبين إلى زيادة السمية العصبية.

الحمل والإرضاع
الحمل
المخاطرة العامة المصاحبة للصرع والأدوية المضادة للصرع
تم إثبات أن معدل التشوهات في نسل النساء اللاتي لديهن صرع أعلى بمعدل ضعفين أو ثلاثة أضعاف عن المعدل 3% الذي يحدث في عموم السكان. في النساء اللاتي تلقين العلاج، وُجدت الزيادة في التشوهات أساساً في النساء اللاتي تلقين علاجاً مؤتلفاً. ولم يكن في الإمكان تحديد إلى أي مدى كان العلاج الخاص و/أو المرض مسئولاً عن ذلك.

بالإضافة إلى ذلك، لا ينبغي وقف العلاج الفعال المضاد للصرع، وذلك لأن المرض يسبب الأذى لكل من الأم والجنين.

المخاطرة المتعلقة بأوكسكاربازيبين
لا توجد سوى بيانات محدودة عن الاستعمال في النساء الحوامل.
في الدراسات على الحيوانات، لوحظت زيادة وفيات الأجنة، وحدوث تشوهات، مع الجرعات العالية السامة للأم (انظر **الآثار المناوئة الإكلينيكية**).
إذا حدث حمل لدى سيدة تتلقى ترايلبتال – أو إذا كانت تخطط لذلك – إذا لزم البدء في استعمال ترايلبتال أثناء الحمل، يجب تقييم الحاجة لاستعمال ترايلبتال. هذا مهم على نحو خاص خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. يجب استعمال أقل جرعة فعالة. في سن الإنجاب، يجب إعطاء ترايلبتال كعلاج أحادي بقدر الإمكان. خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، يجب أن تُعطى الجرعة اليومية للمريضات بشأن إمكانية زيادة مخاطرة التشوهات، وإتاحة الفحص قبل الولادة.
لا ينبغي وقف العلاج الفعال المضاد للصرع بأوكسكاربازيبين أثناء الحمل، وذلك لأن تفاقم المرض يسبب الأذى لكل من الأم والجنين.

المراقبة والوقاية
قد يحدث نقص في حمض الفوليك أثناء الحمل. وقد أشارت بعض الدراسات أن مضادات الصرع تؤدي إلى تفاقم هذه الحالة. ونقص الفوليك يساهم في زيادة معدل حدوث تشوهات الأجنة. لذلك ينصح بتناول حمض فوليك تكميلي قبل وأثناء الحمل.
يجب استبعاد أو علاج نقص فيتامين ب12.

المواليد
أشارت التقارير إلى أن مضادات الصرع تسبب اضطرابات نزفية لدى المواليد. لذلك على سبيل الاحتياط، يجب مراعاة إعطاء فيتامين ك1 كإجراء وقائي في الأسابيع القليلة الأخيرة من الحمل. والمولود.
في حالات نادرة، كان العلاج المضاد للصرع مصحوباً بنقص في الدم لدى المولود، مما أدى إلى صعوبات في أيض الفيبرينوجين ومعدنة العظام.

الإرضاع
يُفرز أوكسكاربازيبين ومنيضه الفعال MHD في لبن الثدي بكميات كبيرة. الآثار التي تحدث لدى الرضيع الذي يتعرض لترايلبتال من خلال اللبن غير معروفة. لذلك لا ينبغي إعطاء ترايلبتال للنساء المرضعات.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات
قد يسبب ترايلبتال رغبة في النعاس (انظر **الآثار المناوئة**)، وقد يؤدي ضعف ردود الأفعال. لذلك يجب توخي الحذر الخاص عند قيادة السيارة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوئة
الآثار المناوئة الأكثر شيوعاً في التقارير، التي حدثت في أكثر من 10% من المرضى، هي النعاس، والصداع، والدوار، والترنح، والغثيان، والقيء، والشعور بالضعف.
في التجارب الإكلينيكية، كانت الآثار المناوئة في مُعظم الحالات متوسطة الشدة وعابرة، وقد حدثت أساساً عند بدء العلاج. وفي أحوال نادرة، تم تقييم نمط الآثار المناوئة لكل جهاز من أجهزة الجسم بشكل منفصل. المناوئة الناجمة عن ترايلبتال في التجارب الإكلينيكية. وفيما يلي، في الاعتبار التقرير ذات الدلالة الإكلينيكية من مرحلة ما قبل التسويق.

تقديرات التكرار طبقاً لتصنيف CIOMS III
شائع جداً (≥1/10)، شائع (≥1/100 إلى <1/10)، غير شائع (≥1/1000 إلى <1/100)، نادراً (≥1/10000 إلى <1/1000)، نادر جداً (<1/10000).

اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي
غير شائع: نقص خلايا الدم البيضاء.
نادراً جداً: نقص الصفيحات، خمود النخاع العظمي، نقص الكريات الحبيبية، أنيميا لاتنسجية، نقص جميع خلايا الدم، فقر الدم غير المتعادلة.

اضطرابات الأيض والتغذية
شائع: نقص صوديوم الدم في أحوال إكلينيكية خاصة، وبصفة عامة في المرضى المسنين (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).
في حالات نادرة جداً، قد يحدث نقص في صوديوم الدم (الصوديوم < 125 ملليمول/ لتر) في المرضى الذين لا يتلقون علاجاً بترايلبتال. وقد حدث ذلك عادةً خلال الثلاثة أشهر الأولى من العلاج. في مرضى لم تنخفض لديهم مستويات الصوديوم في المصل إلى أقل من 125 ملليمول/ لتر حتى بعد مرور أكثر من سنة على بدء العلاج (انظر **التحذيرات والاحتياطات**). كما توجد أيضاً تقارير عن حدوث نقص صوديوم الدم لدى المصحوب بأعراض مع نوبات، وتوهان، ونقص الانتباه، واضطرابات دماغي (انظر **اضطرابات الجهاز العصبي**)، واضطرابات الجهاز الهضمي، وغشاوة الإبصار)، وقيء، وغثيان، ونقص حمض الفوليك.

NOVARTIS

Trileptal®

Composition

Active substance
Oxcarbazepine

Excipients
Film-coated tablets
Tableting excipients

Oral suspension
Saccharin, flavouring agents, vanillin; preservatives E 200, E 216 and E 218; excipients to 1 ml

Pharmaceutical form and quantity of active substance per unit

Film-coated tablets (scored on both sides) containing 150, 300 or 600 mg oxcarbazepine.
Oral suspension containing 60 mg oxcarbazepine per ml (1 ml or 10 ml oral dosing syringe supplied in pack).

Indications / Potential uses

Trileptal is used in the treatment of partial seizures (with or without secondary generalized tonic-clonic seizures) and generalized tonic-clonic seizures.
Trileptal is used in adults and in children aged 1 month and older.

Dosage and Administration

Administration
Trileptal is suitable for use either alone or in combination with other antiepileptic drugs. In both monotherapy and combination therapy, treatment with Trileptal should be initiated at a clinically effective dose, given as two divided doses per day. The dose may be increased depending on the patient's clinical response. In the event of combination therapy, it may be necessary to reduce the dose of the other antiepileptic and/or to increase the dose of Trileptal more slowly (see **Interactions**), due to the increase in the patient's total antiepileptic dose.
Trileptal may be taken with or without food.
The tablets are scored and can be broken in half to facilitate administration for the patient.
The oral suspension is available for younger children who are unable to swallow the tablets or in whom the prescribed dose cannot be attained using the tablets.
The bottle containing the oral suspension must be shaken well before use. The prescribed amount of solution should then be withdrawn from the bottle immediately. The amount should be rounded up to the nearest 0.5 ml if the 10 ml dosing syringe is being used (supplied with the 250 ml bottle for adults and older children) and to the nearest 0.1 ml if the 1 ml dosing syringe is being used (supplied with the 100 ml bottle for younger children).
The oral suspension may be swallowed directly from the dosing syringe or stirred into a small glass of water immediately before ingestion. After each use, the bottle must be closed and the outside of the dosing syringe wiped clean with a clean, dry tissue.
Trileptal film-coated tablets and oral suspension may be interchanged at equal doses.
The prescription for Trileptal oral suspension should be given in millilitres (see conversion table below, which gives the milligram dose in millilitres):

Dose in milligrams (mg)	Dose in millilitres (ml)
10 mg	0.2 ml
20 mg	0.3 ml
30 mg	0.5 ml
40 mg	0.7 ml
50 mg	0.8 ml
60 mg	1.0 ml
70 mg	1.2 ml
80 mg	1.3 ml
90 mg	1.5 ml
100 mg	1.7 ml
200 mg	3.3 ml
300 mg	5.0 ml
400 mg	6.7 ml
500 mg	8.3 ml
600 mg	10.0 ml
700 mg	11.7 ml
800 mg	13.3 ml
900 mg	15.0 ml
1000 mg	16.7 ml

Dosage
The following dosage recommendations apply to all patients who do not have impaired renal function. Serum level monitoring is not necessary for optimization of Trileptal therapy (see **Pharmacokinetics**).

Adults
Monotherapy
Treatment with Trileptal may be initiated at a daily dose of 600 mg (8–10 mg/kg/day), given in two divided doses. The daily dose may be increased at one-week intervals, in increments not exceeding 600 mg, in order to achieve the desired effect. The maintenance dose ranges from 600 to 2400 mg/day, with most patients responding to a dose of 900 mg/day.
Controlled studies with monotherapy in patients not previously treated with antiepileptics have shown the efficacy of a daily dose of 1200 mg. In hard-to-treat patients who have been switched from other antiepileptics to monotherapy with Trileptal, a daily dose of 2400 mg has proven effective.

Combination therapy
Treatment with Trileptal may be initiated at a daily dose of 600 mg (8–10 mg/kg/day), given in two divided doses. The daily dose may be increased at one-week intervals, in increments not exceeding 600 mg, in order to achieve the desired effect. The maintenance dose ranges from 600 to 2400 mg/day.
A controlled study with combination therapy has shown daily doses of 600 to 2400 mg to be effective. However, most patients did not tolerate a daily dose of 2400 mg without a reduction in the dose of the other concurrently administered antiepileptics, primarily due to adverse effects involving the central nervous system.
Daily doses above 2400 mg were not systematically investigated.

Children aged 1 month and over
In monotherapy and combination therapy, treatment should be initiated at a dose of 8–10 mg/kg/day, given in two divided doses. If clinically indicated, the daily dose may be increased at one-week intervals, in increments not exceeding 10 mg/kg/day, up to a maximum daily dose of 60 mg/kg, in order to achieve the desired effect (see **Pharmacokinetics**).
In both combination therapy and monotherapy, clearance (litres/hour/kg) – based on bodyweight – decreases with age such that children aged from 1 month to < 4 years may require twice as high a dose of oxcarbazepine per bodyweight as adults; children aged from 4 to 12 years may require a dose of oxcarbazepine per bodyweight that is 50% higher than that in adults (see **Pharmacokinetics**).
In children aged from 1 month to < 4 years, the influence of enzyme-inducing antiepileptics on weight-normalized clearance appears higher than in older children. Children aged from 1 month to < 4 years receiving combination therapy with enzyme-inducing antiepileptics may require a dose (by bodyweight) of oxcarbazepine about 60% higher than the dose needed with either monotherapy or combination therapy with non-enzyme-inducing antiepileptics.
Older children (≥ 4 years) receiving enzyme-inducing antiepileptics may require only a slightly higher dose than their counterparts on monotherapy.
Trileptal is intended for use in children aged one month and older. There have been no controlled clinical studies in children aged less than one month.
The dosage recommendations given above are based on doses used in all age groups (adults, elderly patients and children) during clinical trials. However, lower starting doses may also be used where appropriate.

Elderly patients
Dose adjustment is recommended in elderly patients with impaired renal function (see ***Patients with impaired renal function***). For patients at risk for hyponatraemia, (see **Warnings and Precautions**).

Patients with impaired hepatic function
No dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment. Trileptal has not been studied in patients with severe hepatic impairment. Caution is therefore required when giving Trileptal to patients with severe hepatic impairment (see **Pharmacokinetics**).

Patients with impaired renal function
In patients with renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/minute), Trileptal therapy should be initiated at half the usual starting dose (300 mg/day) and increased at intervals of not less than one week until the desired clinical response is achieved (see **Pharmacokinetics**). Patients with renal impairment must be closely monitored when doses are increased.

Contraindications

Known hypersensitivity to oxcarbazepine or any of the excipients.

Warnings and Precautions

There have been reports of class I hypersensitivity reactions, such as rash, pruritus, urticaria, angioedema and even anaphylactic shock. Cases of anaphylactic angioedema involved the larynx, tongue, lips and eyelids; the reactions occurred after the first or subsequent doses of Trileptal. If a patient shows such reactions, treatment should be discontinued and the patient should be switched to another product. Patients who have had hypersensitivity reactions to carbamazepine should be informed that hypersensitivity reactions (e.g. severe skin reactions) may also occur during treatment with Trileptal at a cross-reaction rate of 25–30% (see **Adverse effects**).
Hypersensitivity reactions, including multi-organ hypersensitivity reactions, may also occur in patients without a history of hypersensitivity to carbamazepine. Such reactions may affect the skin, liver, blood, lymphatic system or other organs, either individually or in the context of a systemic reaction (see **Adverse effects**). As a matter of principle, Trileptal should be withdrawn immediately at the first sign of a hypersensitivity reaction.
There have been very rare reports of severe skin reactions – including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (drug-induced Lyell's syndrome) and erythema multiforme – in association with the use of Trileptal. Patients with such reactions may require hospitalization, as these conditions may be life-threatening and, in very rare cases, fatal. Trileptal-associated cases have occurred in both adults and children. The median time to onset was 19 days. There have been several isolated reports of recurrence of a severe skin reaction following reintroduction of Trileptal.
If a patient develops a skin reaction while using Trileptal, consideration should be given to discontinuing Trileptal and prescribing another antiepileptic medication.
Multi-organ hypersensitivity reactions have occurred very soon after initiation of treatment with Trileptal in adults and children (usually within the first three weeks, but possibly later as well). Although few reports have been issued, some patients have been hospitalized and, in isolated cases, the condition of such patients has been considered life-threatening. The symptoms of this disorder have varied. Patients have typically presented with fever and rash, with concurrent involvement of other organ systems, but these have not been the only symptoms. Others have included lymphadenopathy, hepatitis, abnormal liver function tests, haematological anomalies (e.g. eosinophilia, thrombocytopenia, neutropenia), pruritus, nephritis, oliguria, hepatorenal syndrome, arthralgia and asthenia. Since the manifestations of the disorder are variable, there may also be symptoms, not mentioned here, affecting other organ systems. If multi-organ hypersensitivity is suspected, Trileptal should be withdrawn and alternative treatment initiated.
There have been no reports of cross reactions with other medicinal products associated with multi-organ hypersensitivity. However, experience with such products indicates that such cross reactions are possible.
In up to 2.7% of patients treated with Trileptal, serum sodium levels fell below 125 mmol/litre. As a rule, this was asymptomatic and did not require any change in treatment. If clinical intervention is considered, experience from clinical trials shows that the serum sodium level normalizes to the baseline value as soon as the dose of Trileptal is reduced, Trileptal is withdrawn, or the patient is given conservative treatment (e.g. restricted fluid intake). In patients with pre-existing renal disease who require high fluid intake, patients with pre-existing low sodium levels and patients being treated concurrently either with drugs that lower sodium levels (e.g. diuretics, desmopressin) or with NSAIDs (e.g. indometacin), serum sodium levels should be determined before initiating therapy. Thereafter, serum sodium levels should be determined after about two weeks to begin with, then either at monthly intervals, or in accordance with clinical requirements, during the first three months of treatment. The above risk factors apply in particular to elderly patients. The same approach for monitoring of serum sodium levels should be followed if treatment with a sodium-lowering drug is started in a patient receiving Trileptal. Determination of serum sodium should generally be considered if clinical signs of hyponatraemia occur during treatment with Trileptal. Otherwise, serum sodium may be assessed as part of routine monitoring of laboratory parameters.
Patients with heart failure should have their weight monitored on a regular basis in order to determine if there has been any fluid retention. In the event of fluid retention or deterioration in cardiac function, serum sodium should be checked. Fluid restriction is an important method of treatment if hyponatraemia is determined.
There have been very rare cases of impaired cardiac conduction during treatment with oxcarbazepine and patients with pre-existing disorders of cardiac conduction (e.g. atrioventricular block, arrhythmias) should therefore be closely monitored.
Very rare cases of hepatitis have been reported, which in most cases resolved favourably. If hepatic impairment is suspected, liver function should be checked and discontinuation of Trileptal considered.
As with other antiepileptics, abrupt discontinuation of Trileptal should be avoided. The dosage should be reduced gradually to minimize the risk of precipitating seizures (i.e. seizure exacerbation or status epilepticus). If Trileptal does have to be discontinued abruptly, e.g. owing to severe adverse reactions, the switch to an alternative antiepileptic drug should be effected under cover of a suitable drug (e.g. diazepam i.v., rectal; phenytoin i.v.) and under close supervision.
Oxcarbazepine has less enzyme-inducing potential than carbamazepine. Under certain conditions, the dosage of the concurrently administered antiepileptic may have to be lowered (see detailed information in the section on antiepileptics under **Interactions**).
During post-marketing experience, there have been very rare reports of agranulocytosis, aplastic anaemia and pancytopenia in patients treated with Trileptal (see **Adverse effects**). Due to the very low incidence of these conditions, and to additional factors that may also be involved (e.g. underlying disease, concomitant medication), causality cannot be established. Discontinuation of the drug should be considered if there is any evidence of significant bone marrow depression.
Female patients of child-bearing age should be told that concurrent use of Trileptal and hormonal contraceptives leads to loss of contraceptive efficacy (see **Interactions**). Additional non-hormonal contraceptives should be recommended to female patients treated with Trileptal.
Patients receiving Trileptal should avoid alcohol due to the risk of an additive sedative effect.
Trileptal oral suspension contains ethanol (less than 100 mg in the maximum ingested dose of 2400 mg). It also contains parabenes, which may cause allergic reactions (possibly delayed). The suspension also contains sorbitol and should therefore not be given to patients with rare hereditary problems of fructose intolerance.

Interactions

Enzyme inhibition
Oxcarbazepine and its pharmacologically active metabolite (the monohydroxy derivative, MHD) inhibit CYP2C19. Interactions are thus possible if high doses of Trileptal are administered together with drugs metabolized by CYP2C19 (e.g. phenytoin). Plasma levels of phenytoin increased by up to 40% when Trileptal was given at doses exceeding 1200 mg/day (see table below summarizing results with other antiepileptics). In such cases, it may be necessary to reduce the concomitantly administered dose of phenytoin (see **Dosage and Administration**).

Enzyme induction
In vitro and *in vivo*, oxcarbazepine and MHD are weak inducers of cytochrome CYP3A4 and CYP3A5, which are primarily responsible for the metabolism of, for example, dihydropyridine calcium channel blockers (e.g. felodipine), immunosuppressants (e.g. ciclosporin, tacrolimus), oral contraceptives (see below) and some other antiepileptics (e.g. carbamazepine). This results in lower serum levels of these drugs (see table below summarizing results with other antiepileptics).
In vitro, oxcarbazepine and MHD are weak inducers of UDP-glucuronyl transferase (non-specific UGT enzyme study). They therefore seem unlikely to have a clinically relevant effect *in vivo* on drugs that are mainly eliminated by conjugation via UDP glucuronyl transferases.
Even in view of the weak induction potential of oxcarbazepine and MHD, dose reduction of the concurrently administered drug may be necessary on discontinuation of Trileptal; this should be decided on the basis of clinical monitoring and determination of plasma levels.

Hormonal contraceptives
Trileptal has been shown to affect ethinyloestradiol and levonorgestrel, the two components of a hormonal contraceptive. Mean AUC for ethinyloestradiol and levonorgestrel was lowered by 48–52% and 32–52%, respectively. Concurrent use with Trileptal may therefore render hormonal contraceptives ineffective (see **Warnings and Precautions**). An alternative reliable method of contraception should be used.

Interactions with other antiepileptics
Possible interactions between Trileptal and other antiepileptics were investigated in clinical trials.
It was possible to show that strong inducers of cytochrome P450 (e.g. carbamazepine, phenytoin and phenobarbital) lower plasma concentrations of MHD (29–40%).
In the event of concomitant administration of one or more antiepileptics with oxcarbazepine, careful dose adjustment and/or monitoring of plasma levels should be considered on an individual basis.

Effects on mean AUC and C_{min} are summarized in the following table:

Summary of interactions between antiepileptics and Trileptal		
Antiepileptic agent Concurrent administration of:	Effect of Trileptal on the antiepileptic: C_{min}:	Effect of the antiepileptic on MHD (**) AUC
Carbamazepine	0–22% reduction (30% increase in carbamazepine-epoxide)	40% reduction
Clobazam	Not investigated	No effect
Felbamate	Not investigated	No effect
Lamotrigine	No effect (*)	No effect
Phenobarbital	14–15% increase	30–31% reduction
Phenytoin	0–40% increase	29–35% reduction
Valproic acid	No effect	0–18% reduction

(*): No effect on C_{min}, AUC or C_{max}
(**): MHD: Monohydroxy derivative (pharmacologically active metabolite of oxcarbazepine)

No autoinduction has been observed with Trileptal.

Other drug interactions
Cimetidine, erythromycin, viloxazine, warfarin and dextropropoxyphene had no effect on the pharmacokinetics of MHD.
Patients treated with tricyclic antidepressants were included in the clinical trials; no clinically relevant interactions were observed.
Combining lithium with oxcarbazepine may lead to increased neurotoxicity.

Pregnancy and Lactation

Pregnancy
General risk associated with epilepsy and an
The rate of malformations in the offspring of wo
has been shown to be two to three times higher t
3% found in the general population. In treated w
in malformations was primarily found in those g
therapy. It was not possible to determine to wha
treatment and/or the disease was responsible f
In addition, effective antiepileptic therapy shoul
as aggravation of the disease is detrimental to b
the fetus.

Risk related to oxcarbazepine
Data on administration in pregnant women are l
In animal studies, increased embryo mortality, c
malformations were observed with high, matern
(see **Preclinical data**).
If a woman receiving Trileptal becomes – or pla
pregnant, or if Trileptal needs to be initiated du
need for Trileptal therapy must be reconsidered
important during the first three months of pregn
effective dose should be given. In women of chil
Trileptal should be given as monotherapy whene
at least during the first three months of pregnan
be counselled regarding the possibility of an inc
malformations and given the opportunity of ante
Effective antiepileptic therapy with oxcarbazepi
interrupted during pregnancy, as aggravation of
detrimental to both the mother and the fetus.

Monitoring and prevention
Folic acid deficiency may occur during pregnanc
have been reported to aggravate this condition.
can contribute to an increased incidence of fetal
Folic acid supplementation is therefore recomm
during pregnancy.
Vitamin B_{12} deficiency should be ruled out or tre

Neonates
Antiepileptics have been reported to cause distu
tion in neonates. As a precaution, vitamin K1 sho
as a preventive measure in the last few weeks of
vitamin K1 should be administered to the neonat
In rare cases antiepileptic therapy has been assc
hypocalcaemia, resulting from difficulties with c
metabolism and bone mineralization.

Lactation
Oxcarbazepine and its active metabolite MHD a
milk.
The effects on the infant exposed to Trileptal are
this reason, Trileptal should not be given to wom
feeding.

Effects on ability to drive and use mach

Trileptal can cause dizziness and drowsiness (se
leading to impairment of the reactions. Particula
required when driving or using machines.

Adverse effects

The most commonly reported adverse effects, w
10% of patients, are drowsiness, headache, diz
nausea, vomiting and a feeling of weakness.
In clinical trials, adverse effects were for the mo
moderately severe and were transient, occurring
start of treatment.
The assessment of the adverse-effect profile fo
is based on the adverse events ascribed to Trile
Clinically significant reports from the post-mark
also been taken into account.

Estimated frequency in accordance with CIO
Very common (> 1/10), common (> 1/100 to <
uncommon (> 1/1000 to < 1/100), rare (> 1/1
very rare (< 1/10 000).

1330394_R02_09A_H.indd 2

	Product	Trileptal SSP 60 mg/ml 100 ml	Colours	Black
	Material No./Presentation type	1330394 R02 09 A/H	Novartis Logo	040
	ersetzt/replaced No.	1330394 R02 06 A/H	Text	040
	Code-No.	353	zum messen / to measure	measureline
	Dimension (mm)	594x210	Druckerei /Printing Office	Huningue
	Zeichnung/Drawing No.	– –	Receiving Plant	Huningue

Comments:
Huningue_594x210.indd

6,5 pt / 7 pt / 95%

Final ready for print
To be signed by AwOps.
Datum:
Visum:
Digital Signature

NOVARTIS typo pharma
Mat-No. 1330394 R02 09 A/H Seite 2
Proof No. 1 proof date 29.07.2009 VM

doses of Trileptal are administered together
ed by CYP2C19 (e.g. phenytoin). Plasma levels
ed by up to 40% when Trileptal was given at
0 mg/day (see table below summarizing results
tics). In such cases, it may be necessary to
ntly administered dose of phenytoin (see
stration).

xcarbazepine and MHD are weak inducers of
and CYP3A5, which are primarily responsible
f, for example, dihydropyridine calcium channel
ine), immunosuppressants (e.g. ciclosporin,
traceptives (see below) and some other anti-
mazepine). This results in lower serum levels
able below summarizing results with other

e and MHD are weak inducers of UDP-glucuronyl
cific UGT enzyme study). They therefore seem
cally relevant effect *in vivo* on drugs that are
conjugation via UDP glucuronyl transferases.
eak induction potential of oxcarbazepine and
of the concurrently administered drug may
ontinuation of Trileptal; this should be decided
l monitoring and determination of plasma

otives
own to affect ethinyloestradiol and levonorg-
onents of a hormonal contraceptive. Mean AUC
and levonorgestrel was lowered by 48–52%
tively. Concurrent use with Trileptal may
monal contraceptives ineffective (see **Warnings**
n alternative reliable method of contraception

ther antiepileptics
between Trileptal and other antiepileptics were
al trials.
w that strong inducers of cytochrome P450 (e.g.
ytoin and phenobarbital) lower plasma concen-
-40%).
mitant administration of one or more antiepilep-
ne, careful dose adjustment and/or monitoring
ld be considered on an individual basis.

and C_{min} are summarized in the following table:

tions between antiepileptics and Trileptal		
	Effect of Trileptal on the antiepileptic: C_{min}:	Effect of the antiepileptic on MHD (**) AUC
	0–22% reduction (30% increase in carbamazepine-epoxide)	40% reduction
	Not investigated	No effect
	Not investigated	No effect
	No effect (*)	No effect
	14–15% increase	30–31% reduction
	0–40% increase	29–35% reduction
	No effect	0–18% reduction

in, AUC or C_{max}
roxy derivative (pharmacologically active
xcarbazepine)

been observed with Trileptal.

ions
ycin, viloxazine, warfarin and dextropropoxy-
n the pharmacokinetics of MHD.
tricyclic antidepressants were included in
clinically relevant interactions were observed.
th oxcarbazepine may lead to increased neuro-

Pregnancy and Lactation

Pregnancy

General risk associated with epilepsy and antiepileptic drugs
The rate of malformations in the offspring of women with epilepsy has been shown to be two to three times higher than the rate of about 3% found in the general population. In treated women, an increase in malformations was primarily found in those given combination therapy. It was not possible to determine to what extent the specific treatment and/or the disease was responsible for this.
In addition, effective antiepileptic therapy should not be interrupted, as aggravation of the disease is detrimental to both the mother and the fetus.

Risk related to oxcarbazepine
Data on administration in pregnant women are limited.
In animal studies, increased embryo mortality, delayed growth and malformations were observed with high, maternally toxic doses (see **Preclinical data**).
If a woman receiving Trileptal becomes – or plans to become – pregnant, or if Trileptal needs to be initiated during pregnancy, the need for Trileptal therapy must be reconsidered. This is particularly important during the first three months of pregnancy. The lowest effective dose should be given. In women of childbearing age, Trileptal should be given as monotherapy whenever possible, and at least during the first three months of pregnancy. Patients should be counselled regarding the possibility of an increased risk of malformations and given the opportunity of antenatal screening. Effective antiepileptic therapy with oxcarbazepine must not be interrupted during pregnancy, as aggravation of the disease is detrimental to both the mother and the fetus.

Monitoring and prevention
Folic acid deficiency may occur during pregnancy. Antiepileptics have been reported to aggravate this condition. Folic acid deficiency can contribute to an increased incidence of fetal malformations. Folic acid supplementation is therefore recommended before and during pregnancy.
Vitamin B_{12} deficiency should be ruled out or treated.

Neonates
Antiepileptics have been reported to cause disturbances of coagulation in neonates. As a precaution, vitamin K1 should be considered as a preventive measure in the last few weeks of pregnancy. However, vitamin K1 should be administered to the neonate.
In rare cases antiepileptic therapy has been associated with neonatal hypocalcaemia, resulting from difficulties with calcium phosphate metabolism and bone mineralization.

Lactation
Oxcarbazepine and its active metabolite MHD are excreted in breast milk.
The effects on the infant exposed to Trileptal are unknown. For this reason, Trileptal should not be given to women who are breast-feeding.

Effects on ability to drive and use machines
Trileptal can cause dizziness and drowsiness (see **Adverse effects**), leading to impairment of the reactions. Particular caution is therefore required when driving or using machines.

Adverse effects
The most commonly reported adverse effects, which occur in over 10% of patients, are drowsiness, headache, dizziness, diplopia, nausea, vomiting and a feeling of weakness.
In clinical trials, adverse effects were for the most part mild to moderately severe and were transient, occurring primarily at the start of treatment.
The assessment of the adverse-effect profile for each body system is based on the adverse events ascribed to Trileptal in clinical trials. Clinically significant reports from the post-marketing phase have also been taken into account.

Estimated frequency in accordance with CIOMS III classification
Very common (> 1/10), common (> 1/100 to < 1/10), uncommon (> 1/1000 to < 1/100), rare (> 1/10 000 to < 1/1000), very rare (< 1/10 000).

Blood and lymphatic system disorders
Uncommon: Leucopenia.
Very rare: Thrombocytopenia, bone marrow depression, agranulocytosis, aplastic anaemia, pancytopenia, neutropenia.

Metabolism and nutrition disorders
Common: Hyponatraemia under special clinical circumstances, and more frequently in elderly patients (see **Warnings and Precautions**). In very rare cases, clinically significant hyponatraemia (Na < 125 mmol/litre) may develop in patients being treated with Trileptal. It has usually occurred during the first 3 months, but there have been patients whose serum sodium levels did not fall below 125 mmol/litre until more than one year after the start of treatment (see **Warnings and Precautions**). There have also been reports of symptomatic hyponatraemia with seizures, disorientation, reduced perception, encephalopathy (see **Nervous system disorders**), visual disturbances (e.g. blurred vision), vomiting, nausea and folic acid deficiency.
Under special clinical circumstances, a "syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone" (SIADH) may occur during treatment with Trileptal (see **Warnings and Precautions**).

Psychiatric disorders
Common: Confusional state, depression, apathy, restlessness (e.g. nervousness), affect lability.

Nervous system disorders
Very common: Drowsiness (22.5%), headache (14.6%), light-headedness (22.6%), dizziness (22.6%).
Common: Ataxia, tremor, nystagmus, disturbances in attention, disturbances in memory.

Eye disorders
Very common: Diplopia (13.9%).
Common: Blurred vision, disturbances of vision.

Cardiac disorders
Very rare: Arrhythmia, atrioventricular block.

Vascular disorders
Hypertension.

Gastrointestinal disorders
Very common: Nausea (14.1%), vomiting (11.1%).
Common: Diarrhoea, constipation, abdominal pain.
Very rare: Pancreatitis, and/or increase in lipase and/or amylase.

Hepatobiliary disorders
Uncommon: Elevated levels of transaminases and/or alkaline phosphatase.
Very rare: Hepatitis (see **Warnings and Precautions**).

Skin
Common: Exanthema, alopecia, acne.
Uncommon: Urticaria.
Very rare: Angioedema, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (drug-induced Lyell's syndrome), erythema multiforme.

General disorders
Very common: Fatigue (12%).
Common: Asthenia.

Other disorders
Very common: Feeling of weakness (12%).
Very rare: Systemic lupus erythematosus, hypersensitivity (including multi-organ hypersensitivity) characterized by rash, fever. Other organs or systems may be affected, such as the blood and lymphatic system (e.g. eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, lymphadenopathy, splenomegaly), liver (e.g. abnormal liver function tests, hepatitis), muscles and joints (e.g. joint swelling, myalgia, arthralgia), nervous system (e.g. hepatic encephalopathy), kidney (e.g. proteinuria, interstitial nephritis, renal failure), lungs (e.g. dyspnoea, pulmonary oedema, asthma, bronchospasms, interstitial lung disease); angioedema and anaphylactic reactions (see **Warnings and Precautions**).
In clinical studies in children aged from 1 month to < 4 years, the most frequently reported adverse effect was drowsiness, which occurred in approximately 11% of patients. Adverse effects occurring with a frequency of ≥ 1% to < 10% (common) were ataxia, excitation, vomiting, lethargy, fatigue, nystagmus, tremor, decreased appetite and increased blood uric acid.

Overdose
Isolated cases of overdose have been reported. The maximum dose taken was 24 000 mg. Symptomatic treatment was given and all patients recovered.

Signs and symptoms
Overdosage leads to symptoms such as drowsiness, light-headedness, nausea, vomiting, hyperkinesia, hyponatraemia, ataxia and nystagmus.

Management
There is no specific antidote. Appropriate symptomatic and supportive treatment should be given. Removal of the drug by gastric lavage and/or inactivation of the drug through administration of activated charcoal should be considered. Monitoring of vital functions is recommended, with particular attention being paid to cardiac conduction disturbances, electrolyte disturbances and respiratory problems.

Properties and Actions
ATC code: N03A F02

Mechanism of action
The pharmacological activity of Trileptal (oxcarbazepine) is mediated principally by the MHD metabolite (monohydroxy derivative of oxcarbazepine). It is assumed that the mechanism of action of oxcarbazepine and MHD primarily lies in the blockade of voltage-sensitive sodium channels, which leads to stabilization of overly excitable neuronal membranes, inhibition of repetitive neuronal discharges and slowing down of the synaptic propagation of excitatory impulses. An increased inflow of potassium and the modulation of high-voltage-activated calcium channels may also contribute to the anticonvulsant effect of the drug. No significant interactions with brain neurotransmitter or modulator receptor sites have been found.

Pharmacodynamics
Oxcarbazepine and its active metabolite MHD are effective antiepileptics in animals. They protect rodents from generalized tonic-clonic seizures and, to a lesser extent, from clonic epileptic seizures, and they suppress or reduce the frequency of chronic recurrent partial seizures in rhesus monkeys with aluminium implants. No development of tolerance (i.e. reduction in anticonvulsant activity) was observed in the treatment of tonic-clonic seizures when mice and rats were treated daily for 5 days and 4 weeks, respectively, with oxcarbazepine or MHD.

Clinical efficacy
Trileptal is used as an antiepileptic either alone or in combination with other drugs, and can replace other antiepileptic drugs if the latter provide inadequate control of seizures.

Pharmacokinetics

Absorption
Oxcarbazepine is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. At least 95% is absorbed following administration of the film-coated tablets and the oral suspension. The active substance undergoes rapid and extensive metabolism to the pharmacologically active metabolite 10,11-dihydro-10-hydroxy-carbamazepine (monohydroxy derivative, MHD).
In healthy male volunteers, the mean C_{max} of MHD, following a single dose of 600 mg Trileptal film-coated tablets taken on an empty stomach, was 31.5 µmol/litre, and the corresponding t_{max} was 5 hours.
Following a single dose of 600 mg Trileptal oral suspension taken on an empty stomach, the mean C_{max} was 24.9 µmol/litre and the (median) t_{max} 6 hours in healthy male volunteers.
During repeated administration, the suspension and tablet formulations are bioequivalent.
Food does not affect either the extent or the rate of oxcarbazepine absorption, and Trileptal may thus be taken with or without food.

Distribution
The apparent distribution volume of MHD is 49 litres. About 40% of MHD is bound to serum proteins, in particular albumin. Within the relevant therapeutic range, binding was not dependent on serum concentration. Oxcarbazepine and MHD do not bind to alpha-1 acid glycoproteins.
Oxcarbazepine and its active metabolite (MHD) cross the placental barrier. Neonatal and maternal plasma MHD concentrations were similar in one case.
In a mass balance study in humans, unchanged oxcarbazepine accounted for only 2% of total radioactivity in the serum, while about 70% was attributable to MHD, with the rest being associated with minor metabolites that were quickly eliminated.
MHD reaches steady-state serum concentrations within 2–3 days in patients given Trileptal twice daily. The pharmacokinetics of MHD at steady state are linear, and there is a linear relationship between levels of MHD and dosage at daily doses of 300–2400 mg.

Metabolism
Cytosolic enzymes in the liver rapidly convert oxcarbazepine to MHD, which is primarily responsible for the pharmacological effect of Trileptal. MHD is further metabolized by conjugation with glucuronic acid. Small amounts (4% of the dose) are oxidized to the pharmacologically inactive metabolite 10,11-dihydroxy derivative (DHD).

Elimination
Oxcarbazepine is primarily excreted via the kidney, principally in the form of metabolites. More than 95% of the dose is present in the urine, with less than 1% as unchanged oxcarbazepine. Less than 4% of the administered dose is excreted in the faeces. About 80% of the dose is excreted in the urine either as MHD glucuronide (49%) or as unchanged MHD (27%); inactive DHD represents about 3% of the dose and the conjugate of oxcarbazepine about 13%.
Oxcarbazepine is rapidly eliminated from the serum with a half-life between 1.3 and 2.3 hours. In contrast, the mean serum half-life of MHD is 9.3 ± 1.8 hours.

Pharmacokinetics in special patient populations

Elderly patients
Following administration of single (300 mg) and multiple (600 mg/day) doses of Trileptal, maximum serum concentrations and AUC values of MHD were 30–60% higher in older (60–82 years) than in younger (18–32 years) volunteers.
Comparisons of creatinine clearance in younger and older volunteers indicate that the difference was caused by age-related reduction of creatinine clearance. No special dose recommendations are necessary in patients with normal renal function since therapeutic doses are individually titrated (see section on dosage in elderly patients).

Children
Weight-adjusted MHD clearance decreases as age and weight increase, and gradually approaches that of adults. Mean weight-adjusted clearance in children aged from 1 month to < 4 years is 93% higher than in adults. Therefore, MHD exposure in these children is expected to be about half that of adults when treated with a similar weight-adjusted dose. Mean weight-adjusted clearance in children aged from 4 to 12 years is 43% higher than in adults. MHD exposure in these children is therefore expected to be about two-thirds that of adults when treated with a similar weight-adjusted dose.
As weight increases, for patients aged 13 years and above, weight-adjusted MHD clearance is expected to reach that of adults.

Sex
No sex-specific differences were observed in children, adults or elderly patients.

Patients with impaired hepatic function
The pharmacokinetics and metabolism of oxcarbazepine and MHD were investigated following administration of single oral doses of 900 mg in healthy volunteers and patients with impaired liver function. A slight to moderate impairment of liver function had no effect on the pharmacokinetics of oxcarbazepine or MHD. Trileptal has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Patients with impaired renal function
There is a linear correlation between creatinine clearance and renal clearance of MHD. Following oral administration of single 300 mg doses of Trileptal in patients with renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/minute), the elimination half-life of MHD is extended by 60–90% (16–19 hours), with a corresponding doubling of AUC.

Preclinical data
Preclinical data indicate no special hazard for humans based on repeated dose toxicity, safety pharmacology and genotoxicity studies with oxcarbazepine and the pharmacologically active metabolite, the monohydroxy derivative (MHD).
Evidence of nephrotoxicity was noted in repeated dose toxicity rat studies but not in dog or mouse studies. As there are no reports of such changes in patients, the clinical relevance of this finding in rats remains unknown.
Immunostimulatory tests in mice showed that MHD (and, to a lesser extent, oxcarbazepine) can induce a delayed hypersensitivity reaction.

Reproductive toxicity
Animal studies revealed effects such as increases in the incidence of embryo mortality and some delay in antenatal and/or postnatal growth at maternally toxic dose levels. In one of the eight embryotoxicity studies conducted with either oxcarbazepine or the pharmacologically active metabolite (MHD), there was an increase in rat fetal malformations at a dose which also showed maternal toxicity (see **Pregnancy and Lactation**).

Carcinogenicity
In carcinogenicity studies, liver (rats and mice), testicular and female genital tract granular cell (rats) tumours were induced in treated animals. The occurrence of liver tumours was most likely a consequence of the induction of hepatic microsomal enzymes, an inductive effect which, although it cannot be entirely excluded, is weak or absent in patients treated with Trileptal. Testicular tumours may have been induced by elevated luteinizing hormone concentrations. Due to the absence of such an increase in humans, these tumours are considered to be of no clinical relevance. A dose-related increase in the incidence of granular cell tumours of the female genital tract (cervix and vagina) was noted in the rat carcinogenicity study with MHD. These effects occurred at exposure levels comparable to the anticipated clinical exposure. The mechanism for the development of these tumours has not been elucidated. Thus, the clinical relevance of these findings is not known.

Other information

Shelf-life
Do not use after the expiry date (= EXP) printed on the pack.

Special precautions for storage
See folding box

Pack sizes
Country specific pack sizes

Manufacturer
See folding box.

Information last revised
October 2007

Approval date (text)
19 October 2007

® = registered trademark

Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland

This is a medicament
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

Keep medicaments out of reach of children

Council of Arab Health Ministers
Union of Arab Pharmacists

1330394 R02 09 A/H

Approval Box only to be filled in case AWF is not used

Checking against manuscript according to BPM SCM 0053. To be signed by AwOps.	Textual approval. To be signed by DRA.	QA according to BPM SCM 0053. To be signed by QA Function.	Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.	Design approval To be signed by Marketing.
Digital Signature	Digital Signature	Digital Signature	Digital Signature	Digital Signature