

ترايلبتال®)

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 إزم 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 كملاچ أحادي بقدر الإمكان، على الأقل خلال الشهور الثلاثة الأولى من الحمل. يجب توجيه النصح للمريضات بشأن إمكانية زيادة مخاطرة التشوهات، وإعطائهن الفرصة للحصص قبل الولادة.

لا ينبغي وقف العلاج الفعال المضاد للصرع بأوكسكاربازيبين أثناء الحمل، وذلك لأن تقادم 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 سبيل الاحتياط يجب مراعاة إعطاء فيتامين ك1 يساهم في زيادة معدل حدوث تشوهات الأجنة. لذلك يوصى بإعطاء حمض فوليك تكميلي قبل وأثناء الحمل.

يجب استبعاد أو علاج نقص فيتامين ب١٢.

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 مصحوبا بنقص كالسيوم الدم لدى المولود، مما أدى إلى صعوبات في أيض فوسفات الكالسيوم ومعدنة العظام.

الإرضاع

يُفَرَّز أوكسكاربازيبين ومُنيضه الفعال MHD في لبن الثدي. الأثر التي تحدث لدى الرضيع الذي يُعرض لترابيلتال غير معروفة. لذلك لا ينبغي إعطاء ترابيلتال للنساء المرضعات.

الأثر على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

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

الأثار المنوالة

الأثار المناوذة الأكثر شيوعا في التقارير، التي حدثت في أكثر من 10% من المرضى، هي النعاس، والصداع، والدوار، وازدواج الرؤية، والغثاين، والقىء، والشعور بالضعف.

في التجارب الإكلينيكية، كانت الأثار المنوالة في مُعظمها خفيفة إلى متوسطة الشدة وعابرة، وقد حدثت أساسا عند بدء العلاج. تم تقييم نمط الأثار المنوالة لكل جهاز من أجهزة الجسم بناء على الأحداث المنوالة الناجمة عن ترابيلتال في التجارب الإكلينيكية. وقد أخذت أيضا في الاعتبار التقارير ذات الدلالة الإكلينيكية من مرحلة ما بعد التسويق.

تقديرات التكرار طبقا لتصنيف CIOMS III

شائع جدا (<10/1)، شائع (<100/1 إلى <10/1)، غير شائع (<1000/1 إلى <100/1)، نادرا (<10000/1 إلى <1000/1)، نادرا جدا (<10000/1).

اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي

غير شائع: نقص خلايا الدم البيضاء.

نادرا جدا: نقص الصفائح، خمود نخاع العظمي، ندرة خلايا الدم الحبيبية، أنيميا لاتسبجية، نقص جميع خلايا الدم، نقص خلايا الدم المتعادلة.

اضطرابات الأيض والتغذية

شائع: نقص صوديوم الدم في أحوال إكلينيكية خاصة، وبصفة أكثر شيوعا في المرضى المسنين (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

في حالات نادرة جدا، قد يحدث نقص في صوديوم الدم يُعَدُّ به إكلينيكيًا (الصوديوم > 125 ملي مول/ لتر) في المرضى الذين يتلقون علاجًا 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 أيضًا 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)، وفيء، وغثاين، 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 تشوٍش، اكتئاب، خمول، تملل (مثلا في شكل عصبية)، تقلل وجداني.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائع جدا: نعاس (22.5%)، صداع (14.6%)، خفة الرأس (22.6%)، دوار (22.6%).

شائع: ترنح، رعشة، رآة العين، اضطرابات في الانتباه، اضطرابات في الذاكرة.

اضطرابات العين

شائع جدا: ازدواج الرؤية (13.9%).

شائع: غشاوة في الإبصار، اضطرابات بصرية.

اضطرابات قلبية

نادر جدا: اضطراب النظم القلبي، إحصار أنيني بطيني.

اضطرابات وعائية

ارتفاع ضغط الدم.

اضطرابات هضمية

شائع جدا: غثاين (14.1%)، قيء (11.1%).

شائع: إسهال، إمساك، ألم بطني.

نادرا جدا: التهاب البنكرياس، وآو ارتفاع اللايبيز وآو الأميليز.

اضطرابات كبدية مرارية

غير شائع: ارتفاع مستويات الترانسامينيز وآو ألفوسفاتيز القلوي.

نادرا جدا: التهاب كبدي (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

الجلد

شائع: طفح، سقوط الشعر، حب الشباب.

غير شائع: شرى (أرتيكاريا).

نادرا جدا: وذمة وعائية، متلازمة ستيفنس جونسون، انحلال جلدي سمي ناخر (متلازمة لايل الناجمة عن الدواء)، حمامي متعددة الأشكال.

اضطرابات عامة

شائع جدا: تعب (12%).

شائع: وهن.

اضطرابات أخرى

شائع جدا: إحساس بالضعف (12%).

نادرا جدا: ناب حمامي جهازي، حساسية مفرطة (تشمل حساسية مفرطة بأعضاء متعددة) تنصف بالطفح، والحمى. قد تحدث إصابات في أعضاء أو أجهزة أخرى، مثل الدم والجهاز الليمفاوي (مثلا زيادة الخلايا الحمضية، نقص الصفائح الدموية، نقص خلايا الدم البيضاء، اعتلال الغدد الليمفاوية، تضخم الطحال)، والكبد (مثلا خلل في اختبارات الوظيفة الكبدية، التهاب كبدي)، والعضلات والمفاصل (مثلا تورم المفاصل، ألم العضلات، ألم المفاصل)، والجهاز العصبي (مثلا اعتلال دماغي كبدي)، والكلى (مثلا وجود بروتين في البول، التهاب كلوي خلالي، فشل كلوي)، والرتنين (مثلا ضيق التنفس، وذمة رئوية، ربو، تشنجات شعية، مرض رنوي خلالي)، وذمة وعائية وتفاعلات استهدافية (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

في الدراسات الإكلينيكية في الأطفال من سن شهر إلى > 4 سنوات، كان الأثر المنوأل الأكثر شيوعا في التقارير هو النعاس، وقد حدث في حوالي 11% من المرضى. وكانت الأثار المنوالة التي حدثت بمعدل تكرار ≤ 1% إلى > 10% (شائع) هي الترنح، والتهيج، والقىء، والخمول، والتعب، ورآة 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، والغثاين، والقىء، وفقرط الحركة، ونقص صوديوم الدم، والترنح، ورآة العين.

العلاج

لا يوجد ترياق نوعي. يتم تقديم العلاج المناسب للأعراض والعلاج الداعم. يجب التفكير في إزالة الدواء بغسيل المعدة وآو 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: F02 N03A

آلية المفعول

النشاط الدوائي لترابيلتال (أوكسكاربازيبين) يتم أساسا من خلال المنيض MHD (مُشَقَّق المونوهيدروكسي من أوكسكاربازيبين). ويُعتدُّ أن آلية مفعول أوكسكاربازيبين و MHD تعتمد أساسا على صد قنوات الصوديوم الحساسة للولائيه، مما يؤدي إلى استقرار الأغشية العصبونية المفرطة الاستثارة، وتثبيت الدفعات العصبونية المتكررة، وإبطاء الانتشار المشبكي للنيضات الاستثارية. قد يساهم أيضا التثقف الزائد للوناسيوم وتعديل قنوات الكالسيوم المنشطة بالولائية العالية في التأثير الدوائي المضاد للاختلاجات. لم تكتشف أي آثارات يُعَدُّ بها مع الموصل العصبي بالمخ أو مواضع مستقبلات التحفيز.

الآثار الدوائية

أوكسكاربازيبين ومنيضه الفعال MHD يزاويان أثرا فعالا مضادا للصرع في الحيوانات. وهما يحميان القوارض من النوبات التورتية الرمعية المعممة، ويندرجه أقل من النوبات الرمعية الصرعية، ويعملان على إخماد أو تقليل معدل حدوث النوبات الجزئية المعادة المزمّنة في القرود من نوع الريسلس التي تحمل غرسات من الألونيموم. لم تُشاهد حدوث إطلاقة (أي تضائل النشاط المضاد للاختلاجات) في علاج النوبات التورتية الرمعية عندما تمت معالجة القران والجردان يوميا لمدة 5 أيام و 4 أسابيع، على الترتيب، باستعمال أوكسكاربازيبين أو MHD.

الفاعلية الإكلينيكية

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

الحراك الدوائية

الامتصاص

يُمتصن أوكسكاربازيبين بسرعة من القناة الهضمية. يُمْتَص على الأقل 95% عقب إعطاء الأقراص المغلفة والمُطَق الذي يؤخذ بالغم. تتعرض المادة الفعالة للأض السريع والامتسع إلى المنيض النشط دوائيا 10، 11- داي هيدرو- 10- هيدروكسي- كربابامازين (مشتق المونوهيدروكسي، MHD).

في المتطوعين الذكور الأصحاء، كان متوسط C_{max} للمنيض MHD، عقب جرعة مفردة 600 مجم من ترابيلتال أقراص مغلفة تم تناولها على معدة خاوية، 31.5 ميكرومول/ لتر، وكان T_{max} المقابل 5 ساعات.

عقب جرعة مفردة 600 مجم من معلق ترابيلتال الذي يؤخذ بالغم 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 المُطَق والأقراص متكافئتين حيويًا.

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 لترا. يرتبط حوالي 40% من MHD ببروتينات المصل، ولا سيما الألبومين. في حدود النطاق العلاجي المعني، لم يكن الارتباط متوقفا 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% نتجا عن MHD، وكانت النسبة المتبقية متعلقة بمنيضات صغرى تم إبطارحها بسرعة.

يصل MHD إلى تركيزات حالة الثبات في المصل خلال 2- 3 أيام في المرضى الذين يتلقون ترابيلتال مرتين يوميا. عند حالة الثبات، تكون الحراكات 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 الجلوكوروبنيك. يتم أكسدة كميات صغيرة (4% من الجرعة) إلى المنيض غير النشط دوائيا المشتق ١0، 11- دايهيدروكسي (DHD).

الإطراح

يتم إخراج أوكسكاربازيبين بصفة رئيسية بواسطة الكليتين، أساسا 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 المغطاة يتم إخراجها في البراز. حوالي 80% من الجرعة يتم إخراجها في البول إما على هيئة جلوكوروبنيد 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.

الحراك الدوائية في فئات خاصة من المرضى

المرضى المسنون

عقب إعطاء جرعات مفردة (300 مجم) وجرعات متعددة (600 مجم/ يوم) من ترابيلتال، كانت التراكيزات القصوى في المصل وقيم AUC الخاصة بالمنيض MHD أعلى بنسبة 30- 60% في المتطوعين المسنين (60- 82 سنة) عنها في المتطوعين الأصغر سنا (18- 32 سنة).

تشير المقارنات بين تصفية الكرياتينين في المتطوعين الأصغر والأكبر سنا 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 مُصنَّبت لكل فرد على حدة (انظر تحت بند الجرعة في المرضى المسنين).

الأطفال

تصفية MHD المعتلة بالنسبة للوزن تنخفض مع زيادة السن والوزن، وتقرب تدريجيا من التصفية في البالغين. متوسط التصفية المعتلة 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 معتلة بالنسبة للوزن.

متوسط التصفية المعتلة 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 معتلة بالنسبة للوزن.

مع زيادة الوزن، في المرضى من 13 سنة فأكثر، من المتوقع أن تصل تصفية MHD المعتلة 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 الحراك 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 الحراك 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 خطي 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 ملليتر/ 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 دوائيا، مشتق المونوهيدروكسي (MHD).

لوحظ دليل على وجود سُمية كلوية في دراسات سُمية الجرعة المتكررة في الجردان، ولكن ليس في الدراسات في الكلاب أو القران. نظرا لعدم وجود تقارير عن حدوث مثل هذه التغيرات في المرضى، فإن الدلالة الاكلينيكية لهذا الاكتشاف في الجردان تظل غير معروفة.

أظهرت اختبارات التنبيه المناعي في القران أن MHD (وبدرجة أقل، أوكسكاربازيبين) من الممكن أن يسبب تفاعل حساسية مفرطة أجنة.

السُمية التناسلية

أظهرت الدراسات في الحيوانات حدوث آثار مثل زيادة معدلات نفوق الأجنة وبعض التأخير في النمو قبل الولادة وآو/أو بعد الولادة بمستويات الجرعة السامة للأم. في دراسة واحدة من بين ثمان دراسات على السُمية للأجنة والتي تم إجراوها إما مع أوكسكاربازيبين أو المنيض النشط دوائيا



(MHD)، ووجدت زيادة في تشوهات الأجنة في الجردان بالجرعة التي كانت أيضا سامة للأم (انظر **الحمل والإرضاع**).

السرطنة

في دراسات السرطنة، حدث تحريض لأورام الكبد (الجردان والقران)، وأورام الخصية، وأورام الخلية الجذبية في الجهاز التناسلي للأنثى (الجردان) في الحيوانات التي تمت معالجتها. وكان حدوث أورام الكبد نتجا على الأرجح من تحريض الإنزيمات الميكروسومية الكبدية، وهو تأثير تحريضي، ورغم أنه لا يمكن استبعاده تماما، إلا أنه ضعيف أو منعدم في المرضى الذين يُعالجون بترابيلتال. قد تكون أورام الخصية ناجمة عن ارتفاع تركيزات الهرمون اللوتيني. نظرا لعدم حدوث مثل هذه الزيادة في الإنسان، فإن هذه الأورام تُعتبر بلا دالة إكلينيكية. لوحظت زيادة متعلقة بالجرعة في معدل حدوث أورام الخلية الجذبية في الجهاز التناسلي للأنثى (عق الرحم والمهبل) في دراسة السرطنة في الجردان 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 العبة الخارجية.

أحجام العوات

أحجام العوات مُختصة بالبلد.

الصنع

انظر العبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات

أكتوبر 2007

تاريخ الموافقة (على النص)

19 أكتوبر 2007

^(١) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا.

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يُعرضُكَ للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخيران بالدواء وينفعه وضربه.
- لا تقطع عن تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيدا عن متناول أيدي الأطفال
--

مجلس وزراء الصحة العرب

اتحاد الصيدالة العرب