# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לרופא

# (מעודכן 05.2013)

**תאריך:**

**שם תכשיר באנגלית: Trileptin 300mg, 600mg**

**מספר הרישום: [28707-8]**

**שם בעל הרישום:** נוברטיס פארמה סרויסס איי ג'י

טופס זה מיועד לפירוט ההחמרות בלבד!

|  |
| --- |
| טקסט שחור – טקסט מאושר  טקסט עם קו תחתי – הוספת טקסט לעלון המאושר  ~~טקסט עם קו חוצה~~ – מחיקת טקסט מהעלון המאושר  טקסט המסומן בצהוב – החמרה |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ההחמרות המבוקשות** | | |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **Dosage and administration** |  | **Therapeutic drug monitoring**  The therapeutic effect of oxcarbazepine is primarily exerted through the active metabolite 10-monohydroxy derivative (MHD) of oxcarbazepine (section 11 Clinical pharmacology).  Plasma level monitoring of oxcarbazepine or MHD is not routinely warranted. However, plasma level monitoring of MHD may be considered during Trileptin therapy in order to rule out noncompliance, or in situations where an alteration in MHD clearance is to be expected, including:   * changes in renal function (see section Dosage in renal impairment) * pregnancy (see Section 9 WOCBP, pregnancy, breast feeding and fertility and section 11 Clinical Pharmacology) * concomitant use of liver enzyme-inducing drugs (see section 8 Interactions)   If any of these situations apply, the dose of Trileptin may be adjusted (based on plasma levels measured 2-4 hours post dose) to maintain peak MHD plasma levels < 35 mg/L. |
| **Warnings and precautions** | **4.7 Effects on ability to drive and use machines**  The use of Trileptin has been associated with adverse reactions such as dizziness or somnolence (see section 4.8 Undesirable effects). Therefore, patients should be advised that their physical and/or mental abilities required for operating machinery or driving a car might be impaired. | **Pharmacogenomics**  There is growing evidence that different Human Leukocyte Antigen (HLA) alleles play a role in association with adverse cutaneous reactions in predisposed patients.  **Association with HLA-B\*1502**  There is growing evidence that different Human Leukocyte Antigen (HLA) alleles play a role in association with adverse cutaneous reactions in predisposed patients. As the chemical structure of oxcarbazepine is similar to that of carbamazepine, there is a possibility that patients carrying the HLA-B\*1502 allele also have an increased risk of SJS/TEN skin reactions with oxcarbazepine.  The frequency of HLA-B\*1502 allele ranges from 2 to 12% in Han Chinese populations and is about 8% in Thai populations, and above 15% in the Philippines and some Malaysian populations. Allele frequencies up to about 2% and 6% have been reported in Korea and India, respectively. The frequency of the HLA-B\*1502 allele is negligible in persons from European descent, several African populations, indigenous peoples of the Americas, Hispanic populations sampled and in Japanese (< 1%).  The allele frequencies listed here represent the percentage of chromosomes in the specified population that carry the allele of interest, meaning that the percentage of patients who carry a copy of the allele on at least one of their two chromosomes (i.e., the “carrier frequency”) is nearly twice as high as the allele frequency. Therefore, the percentage of patients who may be at risk is nearly twice the allele frequency.  Testing for the presence of the HLA-B\*1502 allele should be considered in patients with ancestry in genetically at-risk populations, prior to initiating treatment with Trileptin. The use of Trileptin should be avoided in tested patients who are found to be positive for HLA-B\*1502 unless the benefits clearly outweigh the risks. HLA-B\*1502 may be a risk factor for the development of SJS/TEN in Chinese patients taking other anti-epileptic drugs (AED) associated with SJS/TEN. Consideration should therefore be given to avoid use of other drugs associated with SJS/TEN in HLA-B\*1502 positive patients, when alternative therapies are otherwise equally acceptable. Screening is not generally recommended in patients from populations in which the prevalence of HLA-B\*1502 is low or in current Trileptin users, as the risk of SJS/TEN is largely confined to the first few months of therapy, regardless of HLA‑B\*1502 status.  **Association with HLA-A\*3101**  Human Leukocyte Antigen (HLA)-A\*3101 may be a risk factor for the development of cutaneous adverse drug reactions such as SJS, TEN, DRESS, AGEP and maculopapular rash.  The frequency of the HLA-A\*3101 allele varies widely between ethnic populations and its frequency is about 2 to 5% in European populations and is about 10% in the Japanese population. The frequency of this allele is estimated to be less than 5% in the majority of Australian, Asian, African and North American populations with some exceptions within 5 to 12%. Frequency above 15% has been estimated in some ethnic groups in South America (Argentina and Brazil), North America (US Navajo and Sioux, and Mexico Sonora Seri) and Southern India (Tamil Nadu) and between 10% to 15% in other native ethnicities in these same regions.  The allele frequencies listed here represent the percentage of chromosomes in the specified population that carry the allele of interest, meaning that the percentage of patients who carry a copy of the allele on at least one of their two chromosomes (i.e., the “carrier frequency”) is nearly twice as high as the allele frequency. Therefore, the percentage of patients who may be at risk is nearly twice the allele frequency.  There is some data that suggest HLA-A\*3101 is associated with an increased risk of carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions including SJS, TEN, Drug rash with eosinophilia (DRESS), or less severe acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and maculopapular rash.  There are insufficient data to support a recommendation for testing the presence of HLA‑A\*3101 allele in patients, prior to initiating treatment with oxcarbazepine. Genetic screening is generally not recommended for any current Trileptin users, as the risk of SJS/TEN, AGEP, DRESS and maculopapular rash is largely confined to the first few months of therapy, regardless of HLA-A\*3101 status.  **Limitation of genetic screening**  Genetic screening results must never substitute for appropriate clinical vigilance and patient management. Many Asian patients positive for HLA-B\*1502 and treated with Trileptin will not develop SJS/TEN and patients negative for HLA-B\*1502 of any ethnicity can still develop SJS/TEN. Similarly many patients positive for HLA-A\*3101 and treated with Trileptin will not develop SJS, TEN, DRESS, AGEP or maculopapular rash and patients negative for HLA-A\*3101 of any ethnicity can still develop these severe cutaneous adverse reactions. The role of other possible factors in the development of, and morbidity from, these severe cutaneous adverse reactions, such as AED dose, compliance, concomitant medications, co-morbidities, and the level of dermatologic monitoring have not been studied.  **Information for the healthcare professionals**  If testing for the presence of the HLA-B\*1502 allele is performed, high-resolution “HLA‑B\*1502 genotyping” is recommended. The test is positive if either one or two HLA-B\*1502 alleles are detected and negative if no HLA-B\*1502 alleles are detected. Similarly if testing for the presence of the HLA-A\*3101 allele is performed, high resolution “HLA‑A\*3101 genotyping” respectively is recommended. The test is positive if either one or two HLA-A\*3101 alleles are detected and negative if no HLA-A\*3101 alleles are detected.  **Risk of seizure aggravation**  Risk of seizure aggravation has been reported with Trileptin. The risk of seizure aggravation is seen especially in children but may also occur in adults. In case of seizure aggravation, Trileptin should be discontinued.  ...  **Hypothyroidism**  Hypothyroidism is a very rare adverse drug reaction of oxcarbazepine. Considering the importance of thyroid hormones in children’s development after birth, it is advisable to perform a thyroid function test before the start of Trileptin therapy in the pediatric age group, especially in children aged two years or below. Thyroid function monitoring is recommended in the pediatric age group while on Trileptin therapy.  ...  **Renal function**  In patients with impaired renal function (creatinine clearance less than 30 mL/min), caution should be exercised during Trileptin treatment especially with regard to the starting dose and up titration of the dose (see sections 4 Dosage and administration and 11 Clinical pharmacology).  ...  **~~4.7 Effects on ability to drive and use machines~~ Driving and using machines**  ~~The use of Trileptin has been associated with adverse reactions such as dizziness or somnolence (see section 4.8 Undesirable effects). Therefore, patients should be advised that their physical and/or mental abilities required for operating machinery or driving a car might be impaired.~~ Adverse reactions such as dizziness, somnolence, ataxia, diplopia, blurred vision, visual disturbances, hyponatremia and depressed level of consciousness were reported with Trileptin (for the complete list of ADRs see section 7 Adverse drug reactions), especially at the start of treatment or in connection with dose adjustments (more frequently during the up titration phase). Patients should therefore exercise due caution when driving a vehicle or operating machinery. |
| **Adverse drug reactions** |  | **Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature cases (frequency not known)**  ...  **Metabolism and nutrition disorders**  Inappropriate ADH secretion like syndrome with signs and symptoms of lethargy, nausea, dizziness, decrease in serum (blood) osmolality, vomiting, headache, confusional state or other neurological signs and symptoms.  ...  **Injury, poisoning and procedural complications**  Fall.  **Nervous system disorders**  Speech disorders (including dysarthria); more frequent during up titration of Trileptin dose. |
| **Women of child-bearing potential (WOCBP), pregnancy, breast-feeding and fertility** | **4.6 Pregnancy and lactation**  **Pregnancy**  Data on a limited number of pregnancies indicate that oxcarbazepine may cause serious birth defects (e.g. cleft palate) when administered during pregnancy. In animal studies, increased embryo mortality, delayed growth and malformations were observed at maternally toxic dose levels (see section 5.3 Preclinical safety data). | **Pregnancy**  Offspring of epileptic mothers are known to be more prone to developmental disorders, including malformations. Data on a limited number of pregnancies indicate that oxcarbazepine may cause serious birth defects ~~(e.g. cleft palate)~~ when administered during pregnancy ~~(see section 13 Non-clinical safety data)~~. The most frequent congenital malformations seen with oxcarbazepine therapy were ventricular septal defect, atrioventricular septal defect, cleft palate with cleft lip, Down’s syndrome, dysplastic hip (both unilateral and bilateral), tuberous sclerosis and congenital malformation of the ear. Based on data in a North American pregnancy registry, the rate of major congenital malformations, defined as a structural abnormality with surgical, medical, or cosmetic importance, diagnosed within 12 weeks of birth was 2.0% (95% CI 0.6 to 5.1%) among mothers exposed to oxcarbazepine monotherapy in the first trimester. When compared with pregnant women not exposed to any antiepileptic drugs the relative risk (RR) of congenital abnormality in pregnant women on oxcarbazepine is (RR) 1.6, 95% CI 0.46 to 5.7. ~~In animal studies, increased embryo mortality, delayed growth and malformations were observed at maternally toxic dose levels (see section 5.3 Preclinical safety data).~~  ...  **Fertility**  There are no human data on fertility.  In rats, fertility in both sexes was unaffected by oxcarbazepine or MHD at oral doses up to 150 and 450 mg/kg/day, respectively. However, disruption of estrous cyclicity and reduced numbers of corpora lutea, implantations and live embryos were observed in female animals at the highest dose of MHD. |

**מצ"ב העלון שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.**

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לצרכן

# (מעודכן 05.2013)

**תאריך:**

**שם תכשיר באנגלית: Trileptin 300mg, 600mg**

**מספר הרישום: [28707-8]**

**שם בעל הרישום:** נוברטיס פארמה סרויסס איי ג'י

טופס זה מיועד לפירוט ההחמרות בלבד!

|  |
| --- |
| טקסט שחור – טקסט מאושר  טקסט עם קו תחתי – הוספת טקסט לעלון המאושר  ~~טקסט עם קו חוצה~~ – מחיקת טקסט מהעלון המאושר  טקסט המסומן בצהוב – החמרה  טקסט ירוק - שינויים הנובעים מהמעבר לפורמט החדש |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ההחמרות המבוקשות** | | |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה** | **במידה והינך מפתח אחד מהסימפטומים הבאים לאחר התחלת הטיפול בטרילפטין, פנה מיד לרופא או לחדר מיון בבית החולים הקרוב ביותר לביתך:**  ...  **במידה והינך מפתח אחד מהסימפטומים הבאים לאחר התחלת הטיפול בטרילפטין, פנה לרופא בהקדם האפשרי:**  **אם הדופק שלך מהיר או איטי באופן לא רגיל**. | **~~במידה והינך~~אם אתה מפתח אחד מהסימפטומים הבאים לאחר התחלת הטיפול בטרילפטין, פנה מיד לרופא או לחדר מיון בבית החולים הקרוב ביותר ~~לביתך~~:**  ...  אם אתה מפתח תגובות עוריות חמורות כגון פריחה, עור אדום, שלפוחיות על השפתיים, עיניים או הפה, התקלפות העור המלווה בחום (ראה 'תופעות לוואי'). תופעות אלה עשויות להיות שכיחות יותר במטופלים במדינות אסיאתיות מסוימות (למשל טיוואן, מלזיה והפיליפינים) ובמטופלים ממוצא סיני.  אם אתה חווה **עלייה בשכיחות ההתקפים**. זה **חשוב במיוחד עבור ילדים** אך עשוי להתרחש גם במבוגרים.  ...  **~~במידה והינך מפתח אחד מהסימפטומים הבאים לאחר התחלת הטיפול בטרילפטין, פנה לרופא בהקדם האפשרי:~~**  **אם הדופק שלך מהיר או איטי באופן לא רגיל**. |
| **ילדים ומתבגרים** |  | **ילדים ומתבגרים**  ...  בילדים, יתכן שהרופא ימליץ על ניטור תיפקוד בלוטת התריס לפני הטיפול ובמהלכו. |
| **נהיגה ושימוש במכונות** | **איך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?**  חשוב להתייעץ עם הרופא לגבי יכולתך לנהוג ברכב או להפעיל מכונות, שכן טרילפטין עשוי לגרום לישנוניות או סחרחורת. באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה. | **נהיגה ושימוש במכונות**  **~~איך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?~~**  חשוב להתייעץ עם הרופא לגבי יכולתך לנהוג ברכב או להפעיל מכונות, שכן טרילפטין עשוי לגרום לישנוניות או סחרחורת או עשוי לגרום לראייה מטושטשת, ראייה כפולה, חוסר קואורדינציה בשרירים או רמת הכרה ירודה, במיוחד בתחילת הטיפול או כשמעלים את המינון. באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה. |
| **בדיקות ומעקב** |  | לפני הטיפול בטרילפטין ובמהלכו, יתכן שהרופא שלך יערוך בדיקות דם כדי לקבוע את המינון עבורך. הרופא יאמר לך מתי לבצע את הבדיקות.  ...  הסיכון לתגובות עוריות רציניות במטופלים ממוצא סיני או תאילנדי הקשורות לאוקסקרבזפין, קרבמזפין או תרכובות הדומות כימית, ניתן לחיזוי בבדיקת דוגמת דם של מטופלים אלה. הרופא ייעץ האם בדיקת דם נחוצה לפני נטילת טרילפטין. |
| **תופעות לוואי** |  | **תופעות לוואי שכיחות**  ...  תנודות במצב הרוח, ... |

**מצ"ב העלון שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.**

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.