

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИЛЕПТАЛ

(TRILEPTAL®)

Склад:

діюча речовина: окскарбазепін;

1 таблетка містить 300 мг або 600 мг окскарбазепіну;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кросповідон, магнію стеарат, тальк, титану діоксид (Е 171); для таблеток по 300 мг: макрогол 8000, заліза оксид жовтий (Е 172); для таблеток по 600 мг: макрогол 4000, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

300 мг: овальні, злегка двоопуклі таблетки жовтого кольору з рисками з обох боків та відбитком: із одного боку «TE», риска, перевернуте «TE», з іншого – «CG», риска, перевернуте «CG».

600 мг: овальні, злегка двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору з рисками з обох боків та відбитком: із одного боку «TF», риска, перевернуте «TF», з іншого – «CG», риска, перевернуте «CG».

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що діють на нервову систему. Протиепілептичні препарати. Похідні карбоксаміду. Код АТХ N03A F02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Фармакологічна активність окскарбазепіну зумовлена, в першу чергу, дією його метаболіту (моногідроксипохідна, МГП). Механізм дії окскарбазепіну та МГП пов'язаний, головним чином,

з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів, що призводить до стабілізації надмірно збуджених мембран нейронів, пригніченню повторюваних нейрональних розрядів та зменшенню поширення синаптичних імпульсів. Крім того, збільшилась провідність іонів калію та модуляція високопотенційних активованих кальцієвих каналів, що можуть також сприяти протисудомним ефектам. Не було виявлено значущих взаємодій з нейромедіаторами мозку або центрами модулятора рецепторів.

Дослідження на тваринах показали, що окскарбазепін та його активний метаболіт (МГП) є сильнодіючими та ефективними протисудомними засобами. Вони захищали тварин від генералізованих тоніко-клонічних та меншою мірою – від клонічних епілептичних нападів та припиняли або зменшували частоту хронічних рецидивних парціальних нападів у тварин з алюмінієвими імплантатами. При щоденному лікуванні тварин упродовж 5 днів або 4 тижнів окскарбазепіном або МГП відповідно стійкості (тобто послаблення протисудомної активності) відносно тоніко-клонічних нападів не спостерігалось.

Клінічна ефективність

Трилептал застосовується як протиепілептичний препарат як у монотерапії, так і в комбінованій терапії і може замінити інші протиепілептичні препарати, які не забезпечують недостатнього контролю нападів.

Фармакокінетика

Абсорбція

Окскарбазепін швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Щонайменше 95 % всмоктується після прийому в формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Після перорального застосування Трилепталу окскарбазепін повністю всмоктується та значною мірою метаболізується до його фармакологічно активного метаболіту (МГП).

Після одноразового прийому дози 600 мг Трилепталу здоровими добровольцями чоловічої статі натще середнє значення C_{max} МГП становило 31,5 мкмоль/л з відповідною медіаною t_{max} 5 годин.

Їжа не впливає на швидкість та ступінь всмоктування окскарбазепіну. Отже, Трилептал можна приймати незалежно від вживання їжі.

Стаціонарні концентрації МГП у сироватці крові досягаються у пацієнтів протягом 2–3 днів при прийомі Трилепталу двічі на добу. У стаціонарному стані кінетика абсорбції МГП є лінійною в діапазоні доз від 300 до 2400 мг/добу.

Розподіл

Очікуваний об'єм розподілу МГП становить 49 літрів.

Приблизно 40 % МГП зв'язується з білками сироватки крові, в основному з альбуміном. У терапевтично відповідному діапазоні ступінь зв'язування не залежить від концентрації препарату в сироватці крові. Окскарбазепін та МГП не зв'язуються з альфа-1-кислим глікопротеїном.

Окскарбазепін та МГП проникають через плаценту. В одному випадку концентрації МГП були однаковими в плазмі новонародженого та матері.

Біотрансформація

Окскарбазепін за допомогою цитозольних ферментів швидко перетворюється в печінці до МГП, що несе основну відповідальність за фармакологічний ефект Трилепталу. Під час дослідження балансу маси у людей тільки 2 % загальної радіоактивності в плазмі було обумовлено незмінним окскарбазепіном, приблизно 70 % – МГП, а решта – незначними другорядними метаболітами, які швидко виводяться.

Надалі МГП метаболізується шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою. Невеликі кількості (4 % від дози) окислюються до фармакологічно неактивного метаболіту (10, 11-дигідроксипохідна, ДГП).

Виведення

Окскарбазепін виводиться з організму, головним чином, у вигляді метаболітів, переважно нирками. Більше ніж 95 % дози виводиться із сечею, причому менше ніж 1 % – у вигляді незміненого окскарбазепіну. Виведення з калом становить менше 4 % прийнятої дози. Приблизно 80 % дози виводиться із сечею у вигляді глюкуронідів МГП (49 %) або незміненого МГП (27 %), тоді як кількість неактивного ДГП становить приблизно 3 %, а кон'югати окскарбазепіну – 13 % дози.

Значення періоду напіврозпаду окскарбазепіну – 1,3-2,3 години, тоді як очевидний період напіврозпаду МГП у плазмі становив у середньому $9,3 \pm 1,8$ години.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Фармакокінетику Трилепталу оцінювали в ході клінічних досліджень за участю пацієнтів дитячого віку, які приймали Трилептал в діапазоні доз 10-60 мг/кг/день. Кліренс МГП з поправкою на масу тіла знижується, оскільки вік та маса збільшуються, наближаючись до показників дорослих пацієнтів. Середній кліренс у дітей віком від 1 місяця до 4 років на 93 % більший, ніж у дорослих. Таким чином, експозиція МГП у цих дітей очікується приблизно вдвічі більшою, ніж у дорослих, які отримують подібну дозу, з поправкою на масу тіла. Кліренс за середньою масою тіла у дітей віком від 4 до 12 років приблизно на 43 % вищий за кліренс у дорослих пацієнтів. Отже, вплив МГП у цих дітей, як очікується, при лікуванні аналогічними дозами з поправкою на масу тіла становить приблизно 2/3 показника у дорослих. Оскільки маса тіла збільшується, очікується, що у пацієнтів, віком від 13 років кліренс МГП з поправкою на масу тіла досягне показника дорослих пацієнтів.

Пацієнти літнього віку

Після прийому Трилепталу одноразово (в дозі 300 мг) і повторно (в дозі 600 мг/день) у добровольців літнього віку (60-82 років) максимальні плазмові концентрації та значення AUC для МГП були на 30-60 % вищими, ніж у добровольців молодшого віку (18-32 років). Порівняння показників кліренсу креатиніну у добровольців молодшого та літнього віку вказують на те, що така відмінність пов'язана з віковим зменшенням кліренсу креатиніну.

Стать

Не спостерігалось жодних фармакокінетичних відмінностей залежно від статі у дітей, дорослих або осіб літнього віку.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Фармакокінетика та метаболізм окскарбазепіну та МГП після одноразового перорального прийому дози 900 мг препарату оцінювалися у здорових добровольців та у пацієнтів з порушенням функції печінки. Порушення функції печінки легкого та помірного ступеня не впливають на фармакокінетику окскарбазепіну та МГП. Трилептал не досліджувався у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Існує лінійна залежність між кліренсом креатиніну та нирковим кліренсом МГП. При одноразовому прийомі 300 мг Трилепталу у пацієнтів з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) період напіврозпаду МГП збільшується на 60–90 % (16–19 годин), а AUC збільшується у 2 рази порівняно з дорослими пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування парціальних нападів із вторинно генералізованими тоніко-клонічними нападами або без них, як монотерапія або додаткова терапія, у дорослих та дітей віком від 6 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до окскарбазепіну, еслікарбазепіну або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиепілептичні лікарські засоби

Потенційні взаємодії між Трилепталом та іншими протиепілептичними лікарськими засобами оцінювалися в ході клінічних досліджень. Інформація про вплив цих взаємодій на середні значення AUC та C_{min} викладено в таблиці 1.

Таблиця 1

Інформація про взаємодію протиепілептичних препаратів із Трилепталом

Протиепілептичний лікарський засіб, що застосовується з Трилепталом	Вплив Трилепталу на C_{min} протиепілептичного лікарського засобу	Вплив протиепілептичного лікарського засобу на показник AUC МГП**
---	---	---

Карбамазепін	Зниження на 0-22 % (підвищення рівня карбамазепіну- епоксиду на 30 %)	Зниження на 40 %
Клобазам	Не досліджувався	Вплив відсутній
Фелбамат	Не досліджувався	Вплив відсутній
Ламотриджин	Вплив відсутній (*)	Вплив відсутній
Фенобарбітал	Підвищення на 14-15 %	Зниження на 30-31 %
Фенітоїн	Підвищення на 0-40 %	Зниження на 29-35 %
Вальпроєва кислота	Вплив відсутній	Зниження на 0-18 %

* Не впливає на $C_{\min}$, AUC або $C_{\max}$.

** МГП - моногідроксипохідна (фармакологічно активний метаболіт окскарбазепіну).

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику окскарбазепіну

Було показано, що у дорослих сильнодіючі індуктори синтезу ферментів цитохрому Р450 (тобто карбамазепін, рифампіцин, фенітоїн та фенобарбітал) знижують рівні МГП у плазмі крові на 29-40 %. Тому необхідний моніторинг їхніх плазмових рівнів та/або корекція дози, якщо один або декілька цих лікарських засобів застосовують разом з окскарбазепіном.

Циметидин, еритроміцин, вілоксазин, варфарин і декстропропоксифен не впливали на фармакокінетику МГП.

Вплив окскарбазепіну на фармакокінетику інших лікарських засобів

Пригнічення синтезу ферментів

Окскарбазепін та МГП пригнічують CYP2C19. Отже, при спільному застосуванні Трилепталу у високих дозах з лікарськими засобами, які в основному метаболізуються за допомогою CYP2C19 (наприклад з фенітоїном), може виникнути взаємодія. Плазмові рівні фенітоїну підвищувалися на 40 % при призначенні доз Трилепталу, які перевищували 1200 мг/день (у таблиці 1 викладено результати стосовно інших протисудомних препаратів). У такому випадку може бути необхідним зниження дози фенітоїну, що застосовується супутньо.

Індукція синтезу ферментів

Окскарбазепін та його фармакологічно активний метаболіт (моногідроксипохідна, МГП) є слабкими *in vitro* та *in vivo* індукторами ферментів CYP3A4 і CYP3A5 цитохрому Р450, відповідальних за метаболізм дуже великої кількості препаратів, зокрема дигідропіридинових антагоністів кальцію (наприклад фелодипіну), імунодепресантів (наприклад циклоспорину, такролімусу), пероральних контрацептивів (див. нижче) та деяких інших протиепілептичних лікарських засобів (наприклад карбамазепіну), що призводить до зниження плазмових концентрацій цих лікарських засобів (у таблиці 1 викладено результати стосовно інших протиепілептичних лікарських засобів).

Окскарбазепін та МГП *in vitro* є слабкими індукторами УДФ-глюкуронілтрансфераз (вплив

на особливі ферменти в цьому класі невідомий). Отже, окскарбазепін та МГП *in vivo* можуть незначно індукувати вплив на метаболізм лікарських засобів, які виводяться, головним чином, за допомогою кон'югації через УДФ-глюкуронілтрансферази.

У разі відміни терапії Трилепталом може виникнути потреба у зменшенні дози супутніх препаратів, рішення про яке слід приймати на основі клінічного нагляду та/або показників плазмового рівня препарату.

Аутоіндукції при застосуванні Трилепталу не спостерігалось.

Гормональні контрацептиви. Показано, що Трилептал впливає на два компоненти пероральних контрацептивів – етинілестрадіол та левоноргестрел. Середні значення AUC етинілестрадіолу та левоноргестрелу знижувалися на 48-52 % та 32-52 % відповідно. Інші гормональні контрацептиви не вивчалися. Отже, супутній прийом Трилепталу з гормональними контрацептивами може призвести до неефективності цих контрацептивів. Необхідно застосовувати інший надійний метод контрацепції.

Трициклічні антидепресанти

Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій при проведенні клінічних досліджень.

Фармакодинамічні взаємодії

Комбінована терапія препаратами літію та окскарбазепіном може підвищувати нейротоксичність.

Особливості застосування.

Підвищена чутливість

Реакції гіперчутливості, включаючи реакції I типу та інші реакції гіперчутливості, були зареєстровані під час лікування окскарбазепіном. Якщо розвиваються такі симптоми, прийом Трилепталу слід припинити і перейти на лікування іншим протиепілептичним препаратом.

Протягом післяреєстраційного періоду отримано повідомлення про реакції підвищеної чутливості I типу (негайні), які включали висипання, набряк, свербіж, кропив'янку, диспное, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк до анафілаксії. Випадки анафілактичного та ангіоневротичного набряку, при яких були задіяні гортань, голосова щілина, губи та повіки, зареєстровані у пацієнтів після прийому першої дози або наступних доз Трилепталу. Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції після лікування Трилепталом, препарат слід відмінити та розпочати альтернативне лікування.

Пацієнтів, у яких спостерігалися реакції підвищеної чутливості на карбамазепін, потрібно проінформувати про те, що приблизно у 25-30 % з них можливе виникнення реакції підвищеної чутливості (наприклад, тяжкі шкірні реакції) при прийомі Трилепталу. З цієї причини пацієнтів перед початком терапії Трилепталом необхідно запитати про попереднє лікування карбамазепіном. Пацієнти з реакцією гіперчутливості на карбамазепін в анамнезі, як правило, можуть застосовувати Трилептал, тільки якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик. При появі ознак або симптомів гіперчутливості Трилептал слід негайно відмінити.

Інші реакції підвищеної чутливості, включаючи реакції мультиорганної гіперчутливості, спостерігались як у дорослих, так і у дітей у близькій часовій асоціації (переважно протягом перших 3 тижнів, можливо і пізніше) з початком лікування; вони також можливі і в пацієнтів без підвищеної чутливості до карбамазепіну в анамнезі. Симптоми сильно варіювалися. Подібні реакції можуть проявлятися не лише лихоманкою і висипом, але поширюватися і на шкіру, печінку, кровоносну та лімфатичну систему та інші органи, як окремо, так і разом у вигляді системної реакції. При появі симптомів, що вказують на реакції підвищеної чутливості, Трилептал слід відмінити негайно.

Були повідомлення про астенію, свербіж, артралгію, припухлість суглобів, лімфаденопатію, спленомегалію, гематологічні відхилення (наприклад еозинофілію, тромбоцитопенію, нейтропенію), набряк легенів, інтерстиціальні зміни легенів, аномальні печінкові тести, гепатити, протеїнурію, олігурію, інтерстиціальний нефрит, ниркову недостатність та гепаторенальний синдром. Симптоми можуть виникнути також і в інших органах. Деякі випадки призвели до госпіталізації, окремі з них вважаються небезпечними для життя.

Такі реакції підвищеної чутливості також спостерігались у пацієнтів без гіперчутливості до карбамазепіну в анамнезі.

Дерматологічні ефекти

Про серйозні шкірні реакції, в тому числі про синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та мультиформну еритему, пов'язані із застосуванням Трилепталу, повідомлялося дуже рідко. Пацієнтам із серйозними шкірними реакціями може бути потрібна госпіталізація, оскільки такі реакції можуть загрожувати життю та в дуже рідкісних випадках можуть бути летальними. Вищеперераховані випадки, пов'язані із застосуванням Трилепталу, спостерігались як у дітей, так і в дорослих. Медіана часу до появи реакції становила 19 днів.

Повідомлялося про кілька окремих випадків рецидиву серйозної шкірної реакції при повторному призначенні Трилепталу. Пацієнтів, у яких розвивається реакція шкіри на лікування Трилепталом, потрібно оперативно обстежити, а сам Трилептал негайно відмінити, окрім випадків, коли очевидна відсутність зв'язку між висипанням та прийомом препарату. У разі відміни лікування необхідно приділити увагу заміні Трилепталу іншою протиепілептичною медикаментозною терапією для уникнення нападів у результаті відміни препарату. Трилептал не слід призначати повторно тим пацієнтам, яким терапію було відмінено через реакції підвищеної чутливості.

Існує все більше доказів того, що різні HLA-алелі відіграють певну роль у зв'язку з несприятливими імунними та шкірними реакціями у схильних до цього пацієнтів.

Асоціація з алелем HLA-B*1502

Ретроспективні дослідження за участю пацієнтів китайського або тайського походження свідчать про сильну кореляцію між шкірними реакціями SJS/TEN, пов'язаними з використанням карбамазепіну, і наявністю алеля людського лейкоцитарного антигену (HLA)-B*1502. Оскільки хімічна будова окскарбазепіну подібна до карбамазепіну, у пацієнтів з алелем HLA-B*1502 також є підвищений ризик шкірних реакцій SJS/TEN на окскарбазепін. Деякі дані також описують таку асоціацію з окскарбазепіном.

Поширеність носіїв цього алеля становить близько 20 % на Філіппінах, 13,5 % у В'єтнамі, 2–12 % у китайського населення Ханши, принаймні 8 % у Тайланді та 2–6 % у Кореї та Індії. На відміну від цього, поширеність алеля HLA-B*1502 є незначною (< 1 %) у кавказьких, африканських, японських, корінних американських та латиноамериканських популяціях.

Значення, наведені тут, стосуються поширеності гомозиготних носіїв алелів. Частка гетерозигот (і, отже, людей з потенційно підвищеним ризиком шкірних реакцій) майже вдвічі вища.

Пацієнтів з підвищеним ризиком побічних реакцій з огляду на їхнє походження потрібно перевірити перед початком лікування Трилепталом, щоб визначити, чи є вони носіями алеля HLA-B*1502. Трилептал не слід застосовувати пацієнтам, які отримали позитивну відповідь при перевірці, за винятком тих випадків, коли переваги чітко перевершують ризики. При прийнятті рішення стосовно терапії необхідно мати на увазі, що HLA-B*1502 також є фактором ризику при застосуванні інших протизапальних препаратів. Скринінг на HLA-B*1502 не потрібний для груп населення з низькою поширеністю алеля. Аналогічним чином скринінг не підходить для пацієнтів, які вже застосовували Трилептал протягом тривалого періоду часу, оскільки SJS/TEN зазвичай спостерігається лише протягом перших кількох місяців терапії.

Асоціація з алелем HLA-A*3101

Людський лейкоцитарний антиген (HLA)-A*3101 може бути фактором ризику розвитку таких несприятливих шкірних реакцій, як SJS/TEN, висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) та макулопапульозний висип. Зокрема, є дані, які свідчать про те, що алель HLA-A*3101 асоціюється з підвищеним ризиком шкірних реакцій, викликаних карбамазепіном (SJS/TEN, DRESS, AGEP), та з макулопапульозним висипом.

Поширеність цього алеля дуже відрізняється в різних етнічних популяціях. Поширеність у європейського населення становить приблизно 2–5 % і близько 10 % у населення Японії. За оцінками, поширеність цього алеля становить менше 5 % у більшості населення Австралії, Азії, Африки та Північної Америки.

Значення, наведені тут, стосуються поширеності гомозиготних носіїв алелів. Частка гетерозигот (і, отже, людей з потенційно підвищеним ризиком шкірних реакцій) майже вдвічі вища.

Скринінг на HLA-A*3101 не рекомендується для груп населення з низьким рівнем поширеності алеля. Аналогічно скринінг не підходить для пацієнтів, які вже тривалий час використовували Трилептал, оскільки SJS/TEN, DRESS, AGEP та макулопапульозний висип зазвичай спостерігаються лише в перші кілька місяців терапії.

Пацієнтів європейського чи японського походження, носіїв алеля HLA-A*3101, можна лікувати Трилепталом за умови, що користь перевищує ризики.

Результати генетичного скринінгу не заміщають належного моніторингу стану пацієнта, особливо якщо ризик серйозних шкірних реакцій може підвищуватися внаслідок впливу інших факторів (таких як супутні захворювання).

Ризик загострення нападу

Повідомлялося про ризик загострення нападу при застосуванні Трилепталу. Ризик загострення

захворювання в основному існує у дітей, але він також можливий у дорослих. У разі загострення нападу прийом Трилепталу слід припинити.

Гіпонатріємія

У 2,7 % пацієнтів, які отримували Трилептал, спостерігалось зниження рівня натрію в сироватці крові нижче 125 ммоль/л, яке було зазвичай безсимптомним та не потребувало корекції лікування. Якщо розглядається можливість клінічного втручання, досвід клінічних досліджень говорить про те, що рівні сироваткового натрію повертаються до норми після зниження дози Трилепталу, відміни препарату або консервативного лікування пацієнта (наприклад обмеження споживання рідини).

У пацієнтів з існуючими захворюваннями нирок, пов'язаними з низьким рівнем натрію (наприклад, синдром невідповідної секреції АДГ), або у пацієнтів, які одночасно отримували препарати, що знижують рівень натрію (наприклад діуретики, десмопресин), а також НПЗП (наприклад індометацин), до початку терапії Трилепталом слід виміряти рівень натрію у сироватці крові. Після цього рівень натрію в сироватці крові необхідно виміряти приблизно через два тижні і потім один раз на місяць упродовж перших трьох місяців терапії або залежно від клінічної потреби. Ці фактори ризику особливо можуть стосуватися пацієнтів літнього віку. Щодо пацієнтів, які отримують Трилептал, на початку прийому засобів, що знижують рівень натрію, необхідно дотримуватися такого самого підходу до оцінки рівня натрію. Якщо клінічні симптоми, що вказують на розвиток гіпонатріємії, спостерігаються на тлі терапії Трилепталом, можна розглянути можливість вимірювання рівня натрію в сироватці крові. У інших пацієнтів оцінку сироваткового натрію можна проводити як частину стандартних лабораторних досліджень.

Дуже рідко при терапії Трилепталом може розвинутиися клінічно значуща гіпонатріємія ($\text{Na} < 125$ ммоль/л). Це, як правило, відбувалося протягом перших 3 місяців лікування, хоча були пацієнти, в яких вперше натрій в сироватці досяг рівня < 125 ммоль/л через рік після початку терапії. Також були виявлені випадки судомних нападів, дезорієнтація, депресивний рівень свідомості, енцефалопатія, порушення зору (наприклад розмитість зору), блювання, нудота та дефіцит фолієвої кислоти.

У окремих випадках при терапії Трилепталом може виникнути синдром невідповідної секреції АДГ.

Існуюча серцева недостатність

Усіх пацієнтів із серцевою недостатністю та вторинною серцевою недостатністю необхідно регулярно зважувати для визначення наявності затримки рідини. У разі затримки рідини або погіршення стану серця слід перевірити сироватковий рівень натрію. Якщо спостерігається гіпонатріємія, то обмеження кількості води є важливим заходом лікування. Оскільки в дуже рідкісних випадках окскарбазепін може призводити до порушення серцевої провідності, варто дуже уважно спостерігати за пацієнтами з попереднім порушенням провідності (наприклад з атріовентрикулярною блокадою, аритмією).

Гіпотиреоз

Гіпотиреоз – дуже рідкісний побічний ефект застосування окскарбазепіну. Зважаючи на важливість гормонів щитовидної залози для дитячого розвитку після народження, доцільно проводити тест на функцію щитовидної залози перед початком терапії Трилепталом у педіатричній віковій групі, особливо у дітей віком від 2 років. У дитячій віковій групі також

рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози під час терапії Трилепталом. У пацієнтів з гіпотиреозом рекомендується моніторинг функції щитовидної залози, щоб визначити дозу для замісної гормональної терапії.

Суїцидальна поведінка

Повідомлялося про суїцидальні думки та поведінку у пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними засобами за кількома показаннями. Існує невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають можливості підвищення ризику при прийомі окскарбазепіну.

Тому пацієнтів потрібно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і розглянути можливість призначення відповідного лікування. Пацієнтам (та особам, які про них піклуються) слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою при появі суїцидальних думок або поведінки.

Інші ризики та запобіжні заходи

Протягом післяреєстраційного періоду в дуже рідкісних випадках повідомлялося про агранулоцитоз, апластичну анемію і панцитопенію у пацієнтів, які отримували лікування Трилепталом. Через дуже низьку частоту виникнення цих станів та додаткові фактори, які також можуть відігравати певну роль (наприклад, основне захворювання, прийом супутніх лікарських засобів), причинно-наслідковий зв'язок не може бути встановлений. При розвитку будь-якої ознаки вираженого пригнічення кісткового мозку слід розглянути можливість відміни лікарського засобу.

Функція печінки

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гепатиту, який у більшості випадків регресував зі сприятливим прогнозом. При підозрі на печінкову недостатність слід оцінити функцію печінки і розглянути можливість відміни Трилепталу.

Рекомендується дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості»).

Функція нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) терапію Трилепталом рекомендується проводити з обережністю, особливо стосовно початкової дози та збільшення титрування дози.

Були повідомлення про зниження мінеральної густини кісткової тканини до явного остеопорозу з виникненням переломів при тривалому застосуванні Трилепталу. Точний механізм, за допомогою якого окскарбазепін впливає на метаболізм кісток, на сьогодні не вивчений.

Відміна терапії

Як і при застосуванні всіх протиепілептичних лікарських засобів, Трилептал слід відминяти поступово для мінімізації потенційного збільшення частоти нападів або епілептичного статусу. Якщо різка відміна Трилепталу неминуха, зокрема через важкі несприятливі ефекти, підходящий лікарський засіб потрібно вводити (наприклад внутрішньовенно або ректально діазепам, внутрішньовенно фенітоїн) протягом періоду переходу до іншого протиепілептичного

препарату; стан пацієнта при цьому слід ретельно контролювати.

Оскарбазепін має більш слабкий ферментоіндукуючий ефект, ніж карбамазепін. Доза інших комбінованих протиепілептичних препаратів може бути знижена (див. інформацію про інші протиепілептичні препарати у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі застереження під час вагітності

Протиепілептичні препарати можуть посилити дефіцит фолієвої кислоти. Оскільки дефіцит фолієвої кислоти під час вагітності пов'язаний з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку, рекомендується приймати препарати фолієвої кислоти до і під час вагітності.

Через фізіологічні зміни під час вагітності плазмові рівні активного метаболіту окскарбазепіну, 10-моногідроксипохідної, можуть поступово знижуватися під час вагітності. Рекомендується ретельно контролювати ефективність у жінок, які приймають Трилептал під час вагітності. Для забезпечення адекватної профілактики судом протягом усієї вагітності слід визначати концентрацію МГП у плазмі крові, якщо це необхідно. Післяпологове визначення концентрації МГП у плазмі крові може бути показане, якщо дозу Трилепталу необхідно було збільшити під час вагітності.

Фертильність

Немає даних про вплив на фертильність людини. Дослідження на тваринах не показали порушення фертильності, але виявили негативний вплив на репродуктивну функцію самок. Таким чином, не можна виключити ризик погіршення жіночої фертильності.

Гормональні контрацептиви

Пацієнток репродуктивного віку варто попередити, що супутній прийом Трилепталу з гормональними контрацептивами може призвести до неефективності такого типу контрацептивів. При застосуванні Трилепталу рекомендовані інші види контрацепції.

Необхідно виключити або лікувати дефіцит вітаміну B₁₂.

Алкоголь

Вживання алкогольних напоїв на тлі терапії Трилепталом може спричинити кумулятивний седативний ефект.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Загальний ризик, пов'язаний з епілепсією та протиепілептичними лікарськими засобами

Було показано, що у дітей, народжених жінками з епілепсією, поширеність вроджених вад розвитку у 2–3 рази більша за частоту в загальній групі пацієнтів, яка становить приблизно 3 %. У групі пацієнтів, які отримували лікування, збільшення частоти вроджених вад розвитку спостерігалось при політерапії, проте якою мірою це залежить від медикаментозної терапії

та/або захворювання, ще не з'ясовано.

Більше того, не можна переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення хвороби є дуже шкідливим як для вагітної, так і для плода.

Ризик для дитини, пов'язаний з окскарбазепіном

Кількість клінічних даних про прийом препарату під час вагітності лишається недостатньою для оцінки тератогенного потенціалу окскарбазепіну. Найбільш частими вродженими вадами розвитку, що виникають під час терапії окскарбазепіном, були дефект шлуночкової перегородки, дефект атріовентрикулярної перегородки, розщеплення губи та піднебіння, синдром Дауна, дисплазія кульшового суглоба (однобічна або двобічна), туберозний склероз та вроджена аномалія вуха, сечостатевої системи і нервової системи. Крім того, повідомлялося про порушення згортання крові у новонароджених після внутрішньоутробного впливу окскарбазепіну. За даними Північноамериканського реєстру вагітності, частота серйозних вроджених вад розвитку, визначених як структурні аномалії, які є хірургічними, медичними або косметичними, що були діагностовані протягом 12 тижнів від народження, становила 2,0 % (95 % CI від 0,6 до 5,1 %), якщо жінка одержує монотерапію окскарбазепіном в першому триместрі. У порівнянні з жінками, які не отримували протисудомні препарати під час вагітності, відносний ризик (ВР) вродженої аномалії при застосуванні окскарбазепіну вагітними, становив 1,6 (95 % CI, від 0,46 до 5,7).

Результати дослідження, що стосується ризику розладів нервової системи у дітей, які піддавались впливу окскарбазепіну, є суперечливими, і ризик не можна виключити.

Дані обсерваційного популяційного реєстрового дослідження, проведеного в країнах Північної Європи, свідчать про підвищений ризик народження дітей з малою масою тіла для гестаційного віку (визначається як маса тіла при народженні нижча за 10-й перцентиль відповідно до статі та гестаційного віку) після внутрішньоутробного впливу окскарбазепіну. Ризик народження дітей з малою масою тіла для гестаційного віку у жінок з епілепсією, які отримували лікування окскарбазепіном, становив 15,2% порівняно з 10,9% у жінок з епілепсією, які не отримували лікування протисудомними лікарськими засобами.

В дослідженнях на тваринах при рівнях доз, токсичних для організму самки, спостерігали підвищення числа випадків загибелі ембріонів, затримки розвитку та вроджених вад розвитку.

З огляду на вищевикладене необхідно мати на увазі:

- якщо жінка, яка отримує Трилептал, завагітніла або планує вагітність, слід уважно повторно оцінити застосування цього препарату на основі оцінки ризиків і користі для пацієнтки та дитини. Це особливо важливо в перші 3 місяці вагітності. Варто призначати мінімальні ефективні дози та по можливості віддавати перевагу монотерапії принаймні протягом перших трьох місяців вагітності. Якщо це можливо, Трилептал слід застосовувати як монотерапію. Потенціал вроджених вад розвитку більший у дітей, матері яких отримували комбіновану терапію, ніж у дітей, матері яких отримували монотерапію;
- пацієнток необхідно проконсультувати стосовно можливості підвищення ризику вроджених вад розвитку та надати можливість проведення антенатального скринінгу;
- протягом вагітності не можна переривати ефективне протиепілептичне лікування окскарбазепіном, оскільки загострення хвороби є дуже шкідливим як для вагітної, так і для плода.

Моніторинг та профілактика

Протиепілептичні лікарські засоби можуть спричинити дефіцит фолієвої кислоти, що, можливо, впливатиме на вроджені вади розвитку. Рекомендований прийом добавок із фолієвою кислотою до та протягом вагітності. Оскільки ефективність прийому таких добавок не доведена, можна запропонувати спеціальне антенатальне діагностування навіть тим жінкам, які додатково отримують фолієву кислоту.

Дані, отримані в обмеженій кількості жінок, вказують на те, що плазмові рівні активного метаболіту окскарбазепіну, 10-моногідроксипохідного, протягом вагітності можуть поступово знижуватися. Рекомендований ретельний моніторинг клінічної відповіді у жінок, які отримують терапію Трилепталом, упродовж вагітності для забезпечення адекватного контролю нападів, що зберігаються. Слід розглядати необхідність визначення змін концентрацій МГП у плазмі крові. Якщо протягом вагітності дози препарату підвищувалися, також необхідно розглянути можливість моніторингу плазмових рівнів МГП в післяпологовий період.

Новонароджені

Повідомлялося про порушення згортання крові у новонароджених, спричинені протиепілептичними засобами. Як запобіжний захід слід застосовувати вітамін К₁ протягом останніх кількох тижнів вагітності та новонародженому.

Рідкі випадки гіпокальціємії спостерігались у новонароджених, матері яких під час вагітності лікувалися протиепілептичними препаратами. Ці випадки були обумовлені порушеннями метаболізму фосфату кальцію та мінералізації кісток. Крім того, у поодиноких випадках у новонароджених повідомлялося про неонатальний абстинентний синдром після внутрішньоутробного впливу окскарбазепіну.

Протизаплідні заходи для жінок репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати високоефективні методи контрацепції під час терапії Трилепталом (бажано негормональні, наприклад внутрішньоматкові імплантанти). Трилептал може призвести до недостатності терапевтичного ефекту контрацептивів, що містять пероральний етинілестрадіол (ЕЕ) та левоноргестрел (СПГ).

Період годування груддю

Окскарбазепін та його активний метаболіт (МГП) проникають у грудне молоко. Обмежені дані показують, що концентрація МГП у плазмі крові немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, становить 0,2–0,8 мкг/мл, що відповідає до 5 % концентрації МГП у плазмі крові матері. Хоча вплив, певно, незначний, не можна виключити ризик для немовляти. Тому при прийнятті рішення про необхідність грудного вигодовування при застосуванні Трилепталу слід враховувати як користь грудного вигодовування, так і потенційний ризик побічних реакцій у немовляти. Якщо дитина знаходиться на грудному вигодовуванні, слід стежити за несприятливими ефектами, такими як сонливість і поганий набір ваги.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Застосування Трилепталу було пов'язано з небажаними реакціями, такими як запаморочення,

сонливість, атаксія, диплопія, розмитість зору, порушення зору, гіпонатріємія та зниження свідомості (див. розділ «Побічні реакції»); особливо на початку терапії або у зв'язку з коригуванням дози (частіше під час фази підвищення дози). Отже, пацієнтів необхідно попередити про можливе порушення їхньої фізичної та/або психічної здатності працювати з механізмами або керувати транспортними засобами.

Спосіб застосування та дози.

У разі монотерапії та додаткової терапії лікування Трилепталом починається з клінічно ефективної дози, розділеної на 2 прийоми. Дозу можна збільшити залежно від клінічної відповіді пацієнта. При заміні інших протиепілептичних лікарських засобів на Трилептал слід поступово знижувати дозу супутнього протиепілептичного препарату(-ів) на початку застосування Трилепталу. Оскільки загальне навантаження на пацієнта протиепілептичними лікарськими засобами збільшується, дози супутніх протиепілептичних препаратів, можливо, потрібно знизити та/або дозу Трилепталу потрібно збільшувати більш повільно.

Трилептал можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Нижченаведені рекомендації з дозування стосуються всіх пацієнтів за відсутності в них порушення функції нирок. Немає потреби контролювати рівень препарату в плазмі крові з метою оптимізації терапії Трилепталом.

Проте моніторинг концентрації МГП в плазмі слід проводити під час лікування Трилепталом, щоб виключити невідповідність режиму лікування, або в ситуаціях, коли очікується зміна кліренсу МГП, таких як:

- зміни функції нирок (див. «Пацієнти з порушенням функції нирок» нижче);
- вагітність (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакологічні властивості»);
- супутнє застосування препаратів, що стимулюють ферменти печінки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Доза Трилепталу може бути скорегована в ситуаціях, зазначених вище (залежно від концентрації в плазмі, що вимірюється через 2–4 години після застосування), для підтримки максимальної концентрації МГП в плазмі < 35 мг/л. Залежний від маси тіла кліренс МГП (л/год/кг) у дітей є значно вищим, ніж у дорослих.

Таблетки мають лінію поділу і можуть бути розділені на дві половини для того, щоб пацієнту було легше ковтати таблетку. Проте таблетку не можна ділити на дві рівні дози. Дорослі

Монотерапія

Застосування Трилепталу слід розпочинати з дози 600 мг/день (8–10 мг/кг/день), розділеної на два прийоми. При наявності клінічних показань дозу можна збільшити з приблизно тижневими інтервалами не більше ніж на 600 мг на день від початкової дози до досягнення бажаної клінічної відповіді. Терапевтичний ефект спостерігається в діапазоні доз 600–2400 мг на день.

Контрольовані дослідження монотерапії за участю пацієнтів, які не отримують у даний час протиепілептичних лікарських засобів, показали, що ефективною дозою є 1200 мг на день.

Однак виявилося, що доза 2400 мг на день є ефективною у більш стійких до лікування пацієнтів, яких переводять на монотерапію Трилепталом з інших протиепілептичних лікарських засобів.

У контрольованих умовах стаціонару підвищення дози до 2400 мг на день було досягнуто протягом 48 годин.

Додаткова терапія

Застосування Трилепталу слід розпочинати з дози 600 мг/день (8–10 мг/кг/день), розділеної на два прийоми. За наявності клінічних показань дозу можна збільшувати приблизно з тижневими інтервалами не більше ніж на 600 мг на день від початкової дози до досягнення бажаної клінічної відповіді. Терапевтичні ефекти спостерігаються в діапазоні доз 600–2400 мг на день.

Контрольоване дослідження додаткової терапії показало, що ефективними є добові дози від 600 до 2400 мг/день, причому більшість пацієнтів реагують на дозу 900 мг на добу.

Контрольовані дослідження монотерапії у пацієнтів, які раніше не отримували протиепілептичні препарати, показали ефективність щоденної дози 1200 мг.

Більшість пацієнтів не була здатна переносити дозу 2400 мг/день без зменшення дози супутніх протиепілептичних препаратів, головним чином, через небажані явища з боку ЦНС. У ході клінічних досліджень систематично не вивчалось застосування добових доз, які перевищували 2400 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Недоцільно регулювати дозу залежно від віку пацієнта, оскільки терапевтична доза окскарбазепіну визначається індивідуально.

Корекція дози рекомендована пацієнтам літнього віку з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Діти

Рекомендовано застосовувати Трилептал дітям віком від 6 років.

При монотерапії та додатковій терапії лікування Трилепталом слід розпочинати з дози 8–10 мг/кг/день, розділеної на два прийоми. При додатковій терапії терапевтичні ефекти спостерігаються при середній підтримуючій дозі приблизно 30 мг/кг/день. При наявності клінічних показань дозу можна збільшувати з приблизно тижневими інтервалами не більше ніж на 10 мг/кг/день від початкової дози до максимальної дози 46 мг/кг/день для досягнення бажаної клінічної відповіді, і її слід досягти протягом двох тижнів.

У дослідженні комбінованої терапії у дітей віком від 3 до 17 років, метою лікування яких було досягнення добової цільової дози 46 мг/кг/добу, середня добова доза становила 31 мг/кг/добу (діапазон від 6 до 51 мг/кг/добу).

Максимальна рекомендована доза

Якщо клінічно показано, добову дозу можна збільшити з інтервалом один тиждень з кроком, що не перевищує 10 мг/кг/добу, до максимальної дози 60 мг/кг/добу для досягнення бажаного ефекту.

Вплив MHD-клінічного кліренсу, що залежить від маси тіла, на педіатричну дозу

У комбінованій терапії та монотерапії кліренс МГП (активний метаболіт окскарбазепіну) залежить маси тіла (л/год/кг) і значно вищий у дітей (особливо віком від 1 місяця до 4 років), ніж у дорослих. Тому дітям віком від 4 до 12 років може бути потрібна на 50 % вища доза окскарбазепіну на 1 кг маси тіла.

Вплив ферментостимулюючих протиепілептичних препаратів, що застосовуються одночасно, на педіатричну дозу

Старші діти (≥ 4 років), які отримують ферментостимулюючі протиепілептичні препарати, можуть потребувати лише трохи більшої дози на 1 кг маси тіла, ніж ті, хто отримує монотерапію.

Для дітей, які не можуть ковтати таблетки або для яких неможливо отримати необхідну дозу препарату в лікарській формі таблеток, потрібно застосовувати окскарбазепін, суспензію оральну.

Всі вищезазначені рекомендації з дозування (для дорослих, пацієнтів літнього віку та для дітей) ґрунтуються на дозах, вивчених у ході клінічних досліджень для всіх вікових груп. Проте можна розглянути початок лікування з більш низьких доз, коли це можливо.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не потрібна корекція дозування для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю. Застосування Трилепталу не досліджувалося у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Отже, при лікуванні пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю слід виявляти обережність.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв) терапію Трилепталом слід розпочинати з половини звичайної початкової дози (300 мг/день), яку підвищують щонайменше з тижневими інтервалами до досягнення бажаної клінічної відповіді.

При підвищенні дози для пацієнтів з нирковою недостатністю може бути необхідним більш ретельне спостереження.

Пацієнти з гіпонатріємією потребують пильного моніторингу рівня натрію.

Діти.

Трилептал не рекомендовано застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки безпека та ефективність не були належним чином доведені.

Передозування.

Були отримані повідомлення про окремі випадки передозування. Максимальна прийнята доза становила приблизно 48000 мг. Всі пацієнти видужали після симптоматичного лікування. Симптоми передозування включають сонливість, запаморочення, нудоту, блювання,

гіперкінезію, стомлюваність, гіпонатріємію, пригнічення дихання, подовження тривалості QT, диплопію, міоз, розмитість зору, атаксію, ністагм, тремор, порушення координації, судоми, головний біль, кому, втрату свідомості, дискінезію, агресію, збудження, сплутаність свідомості, гіпотензію та диспноє.

Специфічного антидоту не існує. Належним чином слід призначати симптоматичне та підтримуюче лікування. Потрібно взяти до уваги видалення лікарського засобу шляхом промивання шлунка та/або його інактивації за допомогою прийому активованого вугілля.

Рекомендується моніторинг життєвих функцій, при цьому особлива увага приділяється порушенням електролітного балансу, серцевої провідності та дихання.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції, як сонливість, головний біль, запаморочення, двоїння в очах, нудота, блювання та втома, які виникали більше ніж у 10 % пацієнтів.

Аналіз профілю побічних реакцій за класами систем органів ґрунтується на побічних реакціях, пов'язаних з прийомом Трилепталу в клінічних дослідженнях. Крім того, були враховані клінічно значущі повідомлення про побічні реакції, отримані з програм для пацієнтів та у постмаркетинговий період.

Категорія частоти визначається таким чином: дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 - < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$; рідко: $\geq 1/10000 - < 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$; невідомо: неможливо встановити з наявних даних.

Таблиця 2

<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Лейкопенія.
Дуже рідко	Пригнічення кісткового мозку, апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія.
<i>З боку імунної системи</i>	
Дуже рідко	Анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»).
Невідомо	DRESS-синдром (медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами) (див. розділ «Особливості застосування»).
<i>З боку ендокринної системи</i>	
Часто	Збільшення маси тіла.
Дуже рідко	Гіпотиреоз.
<i>З боку обміну речовин і харчування</i>	
Часто	Гіпонатріємія, частіше у літніх пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).
Дуже рідко	Клінічно значуща гіпонатріємія ($\text{Na} < 125$ ммоль/л) (див. розділ «Особливості застосування»), гіпотиреоз.

Невідомо	Стан, подібний до синдрому невідповідної секреції АДГ із симптомами млявості, нудотою, запамороченням, зниженням осмоляльності сироватки крові, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості або іншими неврологічними ознаками та симптомами.
<i>З боку психіки</i>	
Загальні	Збудженість (наприклад знервованість), афективна лабільність сплутаність свідомості, депресія, апатія.
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Легке запаморочення (22,6 %), запаморочення (22,6 %), сонливість (22,5 %), головний біль (14,6 %).
Часто	Тремор, атаксія, ністагм, порушення уваги, амнезія.
Невідомо	Розлади мовлення (включаючи дизартрію); частіше під час підвищення дози Трилепталу.
<i>З боку органів зору</i>	
Дуже часто	Диплопія (13,9 %).
Часто	Розмитість зображення, порушення зору.
<i>Порушення з боку серця</i>	
Дуже рідко	Атріовентрикулярна блокада, аритмія.
<i>Порушення з боку судин</i>	
Дуже рідко	Артеріальна гіпертензія.
<i>З боку травної системи</i>	
Дуже часто	Нудота (14,1%), блювання (11.1 %).
Часто	Діарея, біль у животі, запор.
Дуже рідко	Панкреатит та/або підвищення рівня ліпази та/або амілази.
<i>З боку жовчовивідних шляхів та печінки</i>	
Нечасто	Підвищення рівня трансаміназ та/або лужної фосфатази.
Дуже рідко	Гепатит (див. розділ «Особливості застосування»).
<i>Порушення з боку шкіри</i>	
Часто	Висипання, облісіння, акне.
Нечасто	Кропив'янка.
Дуже рідко	Синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема (див. розділ «Особливості застосування»), системний червоний вовчак.
Невідомо	Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) (див. розділ «Особливості застосування»).
<i>З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Невідомо	Зменшення мінеральної щільності кісток, остеопенія, остеопороз, переломи (при тривалому застосуванні).
<i>Системні порушення та ускладнення у місці введення</i>	
Дуже часто	Втома (12 %).
Часто	Астенія.
<i>Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень</i>	
Дуже рідко	Підвищення рівня амілази та ліпази.
<i>Травма та післяопераційні ускладнення</i>	
Невідомо	Падіння.

У клінічних дослідженнях у дітей віком від 1 місяця до 4 років найчастішим небажаним ефектом, про який повідомлялося, була сонливість, що спостерігалася приблизно у 11 % пацієнтів. Побічними ефектами, що виникали з частотою від ≥ 1 % до < 10 %, були: атаксія, дратівливість, блювання, млявість, втома, ністагм, тремор, зниження апетиту та підвищення рівня сечової кислоти в крові.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. за рецептом.

Виробник.

1. Новартіс Фарма С.п.А. / Novartis Farma S.p.A. (виробництво, первинне та вторинне пакування, випуск серії).
2. Новартіс Фармасьютика, С.А. / Novartis Farmaceutica, S.A. (випуск серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. вул. Провінціале Скито 131, 80058 м. Торре Аннунциата (провінції Неаполь), Італія / Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy.
2. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія / Gran Via de les Corts Catalanes 764, Barcelona, 08013, Spain.